



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Факултет за медицински науки – тригодишни стручни студии

Специјалистички студии – специјализација за хемиско - биохемиска
лабораторија

Слаѓана Стојановска

**ЗНАЧЕЊЕТО НА ХЕПАТАЛНИТЕ ЕНЗИМИ КАКО БИОМАРКЕРИ
ПРИ БИОМОНИТОРИНГ НА ЖИВОТНИТЕ НАВИКИ
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИСЛИПИДЕМИЈА**

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

Штип, 2019 год.

Значењето на хепаталните ензими како биомаркери при биомониторинг
на животните навики кај пациенти со дислипидемија

Слаѓана Стојановска

Значењето на хепаталните ензими како биомаркери
при биомониторинг на животните навики
кај пациенти со дислипидемија

Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Специјалистички труд

Значењето на хепаталните ензими како биомаркери при биомониторинг
на животните навики кај пациенти со дислипидемија

Комисија за оцена и одбрана:

Ментор: Проф. д-р Невенка Величкова

Факултет за медицински науки – тригодишни студии

Претседател: Проф. д-р Ѓорѓи Шуманов

Член: Проф. д-р Невенка Величкова

Член: Проф. д-р Татјана Рушковска

Благодарност

Изразувам голема благодарност до мојот ментор, проф. д-р Невенка Величкова, за прифаќањето да ми биде ментор, за успешната соработка, поддршката, советите и сугестиите од изборот на темата до изработката и одбраната на овој труд. Можноста да работам под нејзино менторство ми претставуваше особена чест и задоволство.

Упатувам благодарност и до матичните амбуланти во Крива Паланка коишто ми излегоа во пресрет и ми ги дадоа неопходните податоци за пациентите што се опфатени во овој труд.

Наслов:

Значењето на хепаталните ензими како биомаркери при биомониторинг на
животните навики кај пациенти со дислипидемија

Апстракт

Дислипидемијата е хетероген збир на нарушувања, а ја карактеризираат абнормални концентрации на липидите и липопротеините. Особено важен кај пациентите со дислипидемија е биомониторингот, којшто го вклучува липидниот профил, но и хепаталните ензими со чијашто помош може да се одреди статинската терапија со цел побрзо и поефикасно третирање на пациентот.

Целта на овој специјалистички труд е: да се укаже на важноста и значењето на хепаталните ензими како биомаркери за хепатотоксичност и на лошите животни навики кај испитаници со дислипидемија.

Во овој специјалистички труд е направен биомониторинг на биохемиските маркери како хепаталните ензими (серумски аминотрансферази) како и други ензими (креатин киназа) во корелација со други животни навики. Дополнителен метод е компаративниот метод за споредба или корелација на хепаталните ензими со останатите биохемиски параметри коишто укажуваат на одредена физиолошка состојба во организмот. Временската рамка го вклучува периодот 2018-2019 година, којшто беше доволен временски интервал за завршување на истражувањето.

Резултатите од овој труд ја потврдуваат важноста на хепаталните ензими како потенцијални биомаркери со коишто може да се следи физиолошката состојба на хепарот во корелација со одредени животни навики кај пациенти со дислипидемија. Исто така, пронајдено беше дека кај одредени испитаници со прекумерна тежина, пушачи и други ризични групи, има покачени вредности на одредени хепатални ензими (*како што се serumските аминотрансферази*), но и други ензими (*креатин киназата*) како биохемиски маркери.

Клучни зборови: биомониторинг, биомаркери, хепатални ензими, дислипидемија, животни навики, липиден профил.

Title:

The significance of liver enzymes as biomarkers in the biomonitoring of lifestyle
habits in patients with dyslipidaemia

Abstract

Dyslipidemia is a heterogeneous set of disorders that characterize abnormal lipid and lipoprotein concentrations. Particularly important in patients with dyslipidemia is biomonitoring, which includes the lipid profile, but also the liver enzymes that help static therapy to be determined for the purpose of faster and more efficient healing of the patient.

The aim of this specialist work is: To indicate the importance and significance of hepatic enzymes as biomarkers for hepatotoxicity and poor lifestyle habits in subjects with dyslipidemia.

As a method in the research, monitoring of biochemical markers such as hepatic enzymes (serum aminotransferases) and other enzymes (creatin kinase) was used in correlation with other lifestyle habits. An additional method is the comparative method for comparison or correlation of liver enzymes with other biochemical parameters indicating a certain physiological state in the organism. The time frame includes the period from 2018-2019, which was a sufficient time interval to complete the survey.

The results of this paper confirm the importance of liver enzymes as potential biomarkers that can monitor the physiological state of the liver in correlation with certain life habits in patients with dyslipidemia. It was also found that in some subjects with overweight, smokers, etc. risk groups have elevated values of certain hepatic enzymes (such as serum aminotransferases), but other enzymes (creatin kinase) as biochemical markers.

Key words: biomonitoring, biomarkers, hepatic enzymes, dyslipidemia, life habits, lipid profile.

Содржина

| | |
|---|-------------------------------------|
| 1. Вовед (Introduction) | 8 |
| 1.1 Биомониторинг и биомаркери | 10 |
| 1.1.1 Липиди и липопротеини..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.1.2 Аминотрансферази..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.1.3 Креатин киназа..... | 14 |
| 1.2. Дислипидемија | 15 |
| 1.2.1 Биомониторинг и лекување на дислипидемии | 19 |
| 1.2.2 Механизам на дејство на статини..... | 25 |
| 1.2.3 Плиотропни ефекти на статините..... | 27 |
| 1.2.4 Хепатоксичност на статините | 29 |
| 1.3 Хепаталните ензими како биомаркери за биомониторинг кај пациенти со статинска терапија | 31 |
| 1.3.1 Несакани ефекти на статините во мускулите и СК | 32 |
| 2. Цел на специјалистичкиот труд (The goal of the specialized labor) | 35 |
| 3. Материјал и метод за работа (Materials and methods of work)..... | 36 |
| 4. Резултати и дискусија (Results and discussion)..... | 41 |
| 5. Заклучок (Concluding remarks) | 54 |
| 6. Користена литература (References and used literature)..... | 55 |

1. Вовед (Introduction)

Биолошкиот мониторинг претставува збир на активности со коишто квалитативно (цитолошки или хистопатолошки) или квантитативно (со одредување на концентрациите на различни супстанции и нивните метаболити во биолошките медиуми како крв, урина, серум, специфични ткива итн.) се следи одредена физиолошка или патофизиолошка состојба во организмот. Тоа значи дека различните животни навики (прекумерниот внес на шеќери, масти, алкохол, пушењето итн.) или присуството на различни хемиски агенси во организмот можат да предизвикаат промени на референтните вредности на одредени параметри. Степенот на хепатотоксичност или генотоксичност зависи од животните навики, степенот на експозицијата, начинот на негова елиминација од организмот или сензитивноста на нејзиниот токсичен ефект, возраста, како и од генетски детерминираните разлики меѓу самите организми. Биомониторингот кај човечката популација користи различни специфични индикатори, т.е. биомаркери со коишто може да се следи присуството на различни хемиски или физички агенси во организмот и нивните ефекти на клеточно или на молекуларно ниво. Под поимот „маркер“ се подразбира секоја супстанција или промена којашто може да биде идентификувана или измерена. Најчесто користени медиуми за биомониторинг на човечката популација се серум, плазма, урина или лимфа.

Дислипидемија означува зголемени концентрации на холестерол во серумот и/или триглицеридите, односно намалени концентрации на липопротеини со висока густина, коишто придонесуваат кон развој на атеросклероза, додека причините за нејзина појава можат да бидат примарни (генетски) или секундарни.

Лекувањето со статини, кај пациенти со дислипидемија условува ефикасно и брзо намалување на концентрацијата на холестерол во крвта, од една страна, додека од друга страна, можни се патофизиолошки промени во мускулното ткиво (зголемувајќи ги вредностите на креатин киназата) и хепаталното ткиво (зголемувајќи ги вредностите на серумските аминотрансферази).

Останатите лоши животни навики, прекумерната тежина, пушењето, алкохолот, дополнително влијаат на зголемување на референтните вредности на хепаталните ензими, како и на други биохемиски маркери, со што го зголемуваат ризикот од дијабетес, кардиоваскуларни заболувања, метаболитички синдром и др.

Структурата на трудот се состои од теоретски приод и истражување:

Теоретскиот приод е составен од три дела.

Во првиот дел е дадено терминолошко објаснување на биомониторингот и на биомаркерите, па понатаму одделно се анализираат елементите на липидниот профил и сите липопротеини коишто се вклучени во истражувањето, како и на хепаталните ензими и креатин киназата.

Во вториот дел е направена анализа на дислипидемиите, нивниот липиден профил којшто е претставен табеларно, заедно со нивните вредности и карактеристики, но и начин на лекување.

Третиот дел ги опфаќа статините како начин на лекување на дислипидемиите, со особено внимание кон росувастатинот и аторвастатинот, како најупотребувани лекови.

Истражувачкиот приод е составен од цел на истражувањето, материјали и метод, резултати од истражувањето и дискусија. Во него најпрвин е наведена целта на ова истражување и употребените материјали (63 пациенти) и методот на компарација. Понатаму, се преминува кон табеларно и графичко претставување на добиените резултати.

На крајот од трудот се дадени заклучокот и користената литература коишто ни помогнаа за создавање на оваа теоретско-практична рамка.

1.1 Биомониторинг и биомаркери

Биомаркерите претставуваат мерливи показатели коишто можат да го потврдат присуството на разни хемиски агенси во организмот и нивните хепатотоксични ефекти. Биомаркерите имаат широка примена во модерната медицина и во биологијата. Тие се рутина во клиничките истражувања во многу области на медицината, за следење и дијагностицирање на многу патофизиолошки состојби во организмот (McCarthy et al.,1990). Секој биомаркер мора да биде мерлив параметар, да биде стабилен и лесно достапен (Poljsak et al.,2013). Исто така, тие претставуваат индикатори коишто се користат за идентификација (често преку индиректен мониторинг) на нормални и патогени промени на биохемиско, молекуларно или на физиолошко ниво. Потенцијалниот биомаркер треба да има висока чувствителност, веродостојност и релевантност (Amacher DE et. al.,2005). Факторите коишто ги одредуваат овие карактеристики, сензитивноста и специфичноста на секој маркер, се големината, клеточната локализација, растворливоста, соодносот на ослободување, клиренсот, специфичноста за неповратна повреда и детектабилноста (Adams et al.,1993).

Тоа значи дека главната функција на биомаркерите е да потврдат значајни биолошки промени, да помогнат во дијагностицирање на болести, следењето на ефектите на терапијата, одредување на токсичноста, а имаат и сè поголема примена во развојот на новите лекови (Lam, 2009). Со други зборови, биомаркерите се сите биохемиски, хистолошки или физиолошки промени коишто се мерливи во примероците на ткиво или телесна течност на ниво на целиот организам, а даваат рани показатели за општата состојба на организмот или за постоење на некоја болест (Kurelec, 1993).

Карактеристиките на биомаркерите ја одредуваат и нивната примена. Биомаркерите коишто имаат мала моќ за предвидување на корисноста на третманот се користат во разни фази на развојот на лековите за прелиминарен скрининг, додека биомаркерите со поголема моќ на предвидување можат да бидат применети како параметри во проценка на ефикасноста и сигурноста на третманот. Со биомониторингот на различни биомаркери се врши проценка на

одбранбените, генотоксичните и хистопатолошки промени пред да дојде до хронични последици како болести, промени кај популацијата или смрт, и на тој начин даваат детална слика за здравјето на организмот (Danellakis et al.,2011).

1.1.1 Липиди и липопротеини

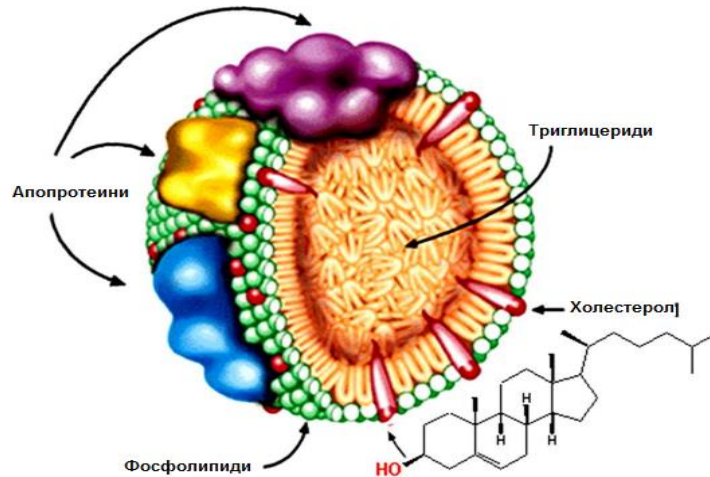
Липидите претставуваат хетерогена група на органски соединенија од клучно значење за функционирањето на многубројни биохемиско-физиолошки процеси во човечкиот организам. Соединенија, растворливи во неполярни растворувачи, а нерастворливи во вода. Во организмот, липидите се среќаваат во две форми: структурна и резервна форма.

Структурните липиди претставуваат конститутивен дел на клеточната мембрана, со релативно константна содржина којашто е независна од квантитетот и квалитетот на храната. Резервните липиди се депонирани форми чијашто содржина е варијабилна и се во директна зависност од квантитетот и квалитетот на внесената храна. Во крвната плазма се среќаваат следниве липидни фракции: холестерол, којшто го има во две форми, естерифициран и неестерифициран, слободен холестерол, триацилглицероли, фосфолипиди и слободни масни киселини (Gamulin, 2005).

Липопротеините (LP) претставуваат транспортен облик на липидите во крвната плазма. Структурата на липопротеинските честички содржи срж на сферните честички, којашто ја сочинуваат естерифицираниот холестерол и триацилглицеролите, направена во слој на фосфолипиди и неестерифициран холестерол.

На површината на липопротеините се наоѓа и аполипопротеин, којшто со својот хидрофобен дел е во внатрешноста на липидниот дел на комплексот, додека неговиот хидрофилен дел е завртен кон надвор. LP се макромолекуларни комплекси на специфични протеини, наречени аполипопротеини, со различни комбинации на фосфолипиди, холестерол, естер холестерол и триглицериди. Нивната физиолошка функција претставува транспорт во вода на нерастворливите липиди и тие имаат улога во метаболизмот на холестеролот и триацилглицеролот.

Липопротеините според нивната густина се делат на 4 класи, и тоа: хиломикроци, протеини со многу мала густина (*VLDL*– Very Low Density Lipoproteins), протеини со мала густина (*LDL* –Low Density Lipoproteins) и липопротеини со висока густина (*HDL* –High Density Lipoproteins *high*), (Cvorisec & Cepelak, 2009).



Сл. 1. Структура на липопротеинските честички во крвната плазма

Fig. 1. Structure of lipoprotein particles in the blood plasma

1.1.2 Аминотрансфери

При диференцијално дијагностицирање и биомониторирање на некои хепатобилијарни оштетувања, одредувањето на активноста на ензимите е многу корисно. Има три типа хепатални ензими:

- ензими коишто нормално се присутни во хепатоцитите и се ослободуваат во крвта кога има некое хепатоцелуларно заболување—маркери на хепатоцелуларни оштетувања;
- ензими коишто се врзани за примарната мембрана (плазматската мембрана или мембраната на внатрешната страна на хепатоцитите) – маркери за холестаза;
- ензими коишто се синтетизираат во хепатоцитите – индицираат неправилности во хепатоцелуларната синтеза.

Во овој труд се осврнуваме на некои биомаркери (AST и ALT) коишто се користат за биомониторинг при сомневање за хепатотоксичност предизвикана од употребата на хемиски или фармацевтски агенси (како што се статини во нашата студија).

AST е цитоплазматски и митохондријален ензим којшто главно се наоѓа во црниот дроб, срцето, скелетните мускули, бубрезите, панкреасот, еритроцитите, белите дробови и во мозочното ткиво (Voet end Voet, 2004). Тоа е биомаркерот по заболена состојба или повреда на овие ткива (Ozeret et.al.,2008). AST е одговорен за метаболизмот (трансаминација) на аспартат. Количината на AST пронајдена во крвотокот одговара со бројот на клетки погодени од болеста или оштетувањето, но нивото на зголемување на неговата активност зависи од должината на времето кога крвта се тестира по оштетувањето (Voet end Voet, 2004). По клеточното оштетување, серумската активност на AST останува зголемена во рок од осум часа и достигнува врв по 24-36 часа, а се враќа во нормала за три до седум дена. Во случаи на хронично (постојано) оштетување на клетките, активноста на AST останува зголемена. Иако чувствителноста на AST е пониска од онаа на ALT, сепак е важен биомаркер за заболување на црниот дроб (Pincus et al.,2011).

AST се користи во комбинација со други ензими, на пример, ALT, за да се следи причината на разни нарушувања на црниот дроб, како што е дијагностицирање на акутен алкохолен хепатитис и цироза со AST/ALT сооднос на 2:1. Поради присутноста на овој ензим во екстрахепатичните органи, како што се срцето и мускулите, AST е исто така дијагностички важен и за други нарушувања или болести, како што се акутен панкреатитис, мускулна болест, траума, тежок излив и инфективна моноклеоза (Pincus et al.,2011).

Нивото на активност на серумската аланин аминотрансфераза (ALT) го рефлектира оштетувањето на хепатоцитите и се смета за високочувствителен и прилично специфичен претклинички и клинички биомаркер на хепатотоксичност. Сепак, зголемувањето на активноста на серумската ALT исто така е поврзано и со други состојби, што значи дека ензимот има специфичност надвор од црниот дроб, големи ограничувања и овој параметар не е корисен во прогнозирање на заболувањата.

Затоа се бараат дополнителни биомаркери со подобрена специфичност за функцијата на црниот дроб, споредено со активноста на серумската ALT самостојно. Сепак, ALT останува стандарден биомаркер за оштетување на црниот дроб, а алтернативните биомаркери се од суштинско значење за подобро да го предвидат потенцијалот за сериозно оштетување на црниот дроб предизвикано од лекови. Неодамна биле развиени голем број нови биомаркери во серумот и урината, за да се овозможи проучување на основните молекуларни механизми на ткивно оштетување. Овие биомаркери можат да обезбедат информации за начинот на некроза на клетките, митохондријалната и нуклеарната штета, оксидативниот стрес и воспалението.

1.1.3 Креатин киназа

Креатин киназа (СК) претставува ензим којшто има клучна улога во одржувањето на енергетската рамнотежа на клетките, катализирајќи ја реверзибилната реакција на креатинот (Cr) и аденозин трифосфатот (ATP), во којашто настануваат енергетски богатиот креатин-фосфат (PCr) и аденозин дифосфат (ADP), (Schlattner, Tokarska-Schlattner & Walliman, 2006).

Овој ензим најмногу е потребен во ткивата каде што има голема потреба и потрошувачка на енергија, како што се напречно-ригести мускули, срцевиот мускул, а најмалку, но не и незначително, потребен е во мозокот. Кога во организмот има зголемена активност на овој ензим, тоа е знак дека може да дојде до инфаркт, при што настанува оштетување на срцевиот мускул, може да настане мускулна дистрофија, зголемена хиперосмоларност, хипертироидизам или проблеми со работата на бубрезите. При хируршки зафати и интензивна физичка работа, активноста на овој ензим во организмот исто така може да биде зголемена. Намалена активност на овој ензим има кај лица коишто не се многу физички активни или кај лица со мала мускулна маса. Овој ензим се наоѓа во митохондриите и во цитоплазмата на гореспомнатите клетки во организмот на човекот. Тоа значи дека кога станува збор за ензим којшто е застапен во најголема мера во напречно-ригестите мускули, зголемувањето на

активностите на СК најчесто е прв знак за постоење на одредени оштетувања (Spuler et al.,2011).

Каталитичката активност на СК во серумот се искажува во интернационални единици (IU). IU претставува ензимска активност, поточно количество на ензим којшто ќе катализира 1 μ mol супстрат при предефинирани услови на температура, pH вредности и концентрација на супстрати. Референтните вредности зависат од полот и од возраста (табела 1).

Таб. 1. Референтни вредности на активноста на СК во серумот
Tab. 1. Referent values of the activity of CK in the serum

| Возрасна група Age group | Вредност на СК (IU/L) Value of CK (IU /L) | |
|-----------------------------|--|----------------|
| | Мажи Male | Жени Female |
| 0-3 години/ years | 60-305 | 60-305 |
| 4-6 години / years | 75-230 | 75-230 |
| 6-7 години/ years | 60-365 | 60-365 |
| 8-19 години /years | 70-285 | 55-249 |

Познавањето на клиничката слика и следењето биомаркери како СК, можат значително да го намалат времето за поставување дијагноза на дислипидемија и да придонесат за порано, а со тоа и поефикасно воведување терапија.

1.2. Дислипидемија

Нарушувањата на метаболизмот на липопротеините од крвната плазма се означуваат како дислипидемии. Нарушениот липиден метаболизам може да доведе до промени во функцијата и/или концентрацијата на плазма липидите, вклучувајќи хиперпродукција или дефицит. Дислипидемиите главно се карактеризираат со зголемена концентрација на холестерол во крвта и/или триглицеридите, придружено со ниски вредности на HDL, но може да се манифестираат и со покачување на концентрацијата на вкупниот холестерол, а триглицеридите да се нормални, тогаш LDL, т.н. „лош холестерол“ е покачен, а HDL, т.н. „добар холестерол“ вообичаено се намалува. Други промени во

вредностите на липидите можат да бидат само покачени триглицериди или да се покачени триглицеридите и холестеролот (Patni et al., 2016). Постојат многу фактори коишто можат да предизвикаат дислипидемија, почнувајќи од наследни нарушувања, до животниот стил. Причините за дислипидемија можат да се поделат во две главни категории: примарни или секундарни.

Примарните, или моногени дислипидемии се наследни, додека секундарните се развиваат во рамките на некоја болест. Најчесто се среќаваат кај пациенти со дијабетес, хипотиреоидизам, прекумерна телесна тежина и други заболувања. Нарушениот метаболизам на липопротеините од крвната плазма, независно од тоа дали станува збор за примарно или секундарно нарушување, претставува ризик-фактор за појава на атеросклероза, (Čvorišćec Šerelak, 2009).

Примарните облици на дислипидемијата се предизвикани со поединечни или повеќестепени мутации на гените или од гени наследени од еден или двата родитела. Дислипидемијата е класифицирана од страна на познатиот научник Доналд Шарп Фредриксон (Donald Sharp Fredrickson, 1924 – 2002). Фредриксон идентификувал 5 (односно 6) фенотипови на дислипидемија, зависно од серумските концентрации на вкупниот холестерол и триглицеридите. Оваа класификација не ги зема предвид вредностите на HDL-холестеролот. Светската здравствена организација, во 1972 година, ја прифатила оваа класификација како меѓународен стандард. Во Табела 2 се прикажани карактеристиките на различните фенотипови на дислипидемија според Фредриксон. Во последниве години, како резултат на брзиот напредок на молекуларната медицина, со индиректен мониторинг (следење) на молекуларни, клеточни и биохемиски маркери, класификацијата според Фредриксон се заменува со класификација што е заснована на генетската етиологија и патофизиологијата (Рушковска, 2019).

Таб. 2. Фенотипови според Фредриксон
Tab. 2. Phenotypes by Fredrickson

| Фенотип Phenotype | Зголемени липопротеини Increased lipoproteins | Зголемени липиди Increased lipids |
|--|--|--|
| I | Хиломикрони Kylomicrons | Триглицериди TG |
| Ila | LDL | Вкупен холестерол Chol |
| Ilb | LDL и VLDL | Триглицериди и вкупен холестерол TG и Chol |
| III | VLDL и остатоци од хиломикрони VLDL and residues of kilimicros | Триглицериди и вкупен холестерол TG и Chol |
| IV | VLDL | Триглицериди TG |
| V | Хиломикрони и VLDL Kilomicrons and VLDL | Триглицериди и вкупен холестерол TG и Chol |
| TG – Триглицериди; Chol – вкупен холестерол; LDL– протеини со мала густина;VLDL– протеини со многу мала густина | | |

Метаболитичките нарушувања се најчеста причина на дислипидемија кај децата, но тие не се одговорни во поголемиот број случаи на дислипидемија кај возрасните личности. Поединци со примарни дислипидемии со зголемен LDL, се со висок ризик за развој на атеросклероза во почетокот на животот, што може да доведе до предвремено кардиоваскуларно заболување.

Секундарната дислипидемија е предизвикана од факторите на животниот стил или од метаболички нарушувања коишто влијаат врз концентрациите на липидите во крвта со текот на времето. Вообичаените причини за секундарна дислипидемија вклучуваат: дебелина, особено прекумерна телесна тежина околу половината, хипотироидизам, дијабетес, алкохолизам, метаболички синдром прекумерна потрошувачка на масти, особено заситени и транс-масти, бубрежни заболувања, примарна билијарна цироза и други холестеролски хепатопатии, но и некои лекови. Примери за секундарни хиперлипидемии се прикажани во Табела 3.

Таб. 3. Примери за секундарни хиперлипидемии и придружни абнормалности на липопротеините.

Tab. 3. Examples of secondary hyperlipidaemia and the abnormalities associated lipoprotein.

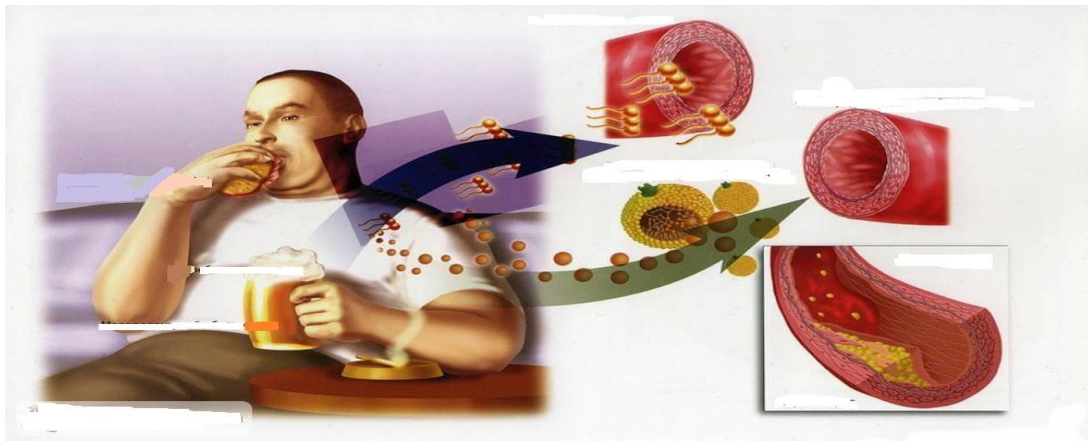
| Состојба Condition | Серумски липиден модел Serum lipid model |
|---|--|
| Дијабетес мелитус Diabetes mellitus | Зголемени триглицериди, намален HDL Increased triglycerides, decreased HDL |
| Дебелина Obesity | Зголемени триглицериди, намален HDL Increased triglycerides, decreased HDL |
| Хипотироидизам Hypothyroidism | Зголемен LDL, зголемен вкупен холестерол, зголемени триглицериди (во некои случаи) Increased LDL, increased total chol, increased triglycerides (in some cases) |
| Хронична бубрежна болест Chronic kidney disease | Зголемен LDL, намален HDL, зголемени триглицериди Increased LDL, decreased HDL, increased triglycerides |
| Алкохолен вишок Alcohol excess | Зголемени триглицериди, зголемен HDL Increased triglycerides, increased HDL |
| Холестаза Cholestasis | Зголемен LDL, зголемен вкупен холестерол Increased LDL, increased total chol |
| LDL– протеини со мала густина;HDL– липопротеини со висока густина | |

Дијабетесот е посебна секундарна причина, бидејќи таквите пациенти вообичаено покажуваат изразена атерогена комбинација на зголемени TG и LDL честици, со намалени HDL вредности (дијабетична дислипидемија, хипертриглицеридимичен хипер апо-В). Овој вид дислипидемија се влошува со обилно внесување калории и со физичка неактивност, што се карактеристика на животниот стил на поголемиот број дијабетичари од тип 2.

Абдоминалната дебелина (почеста кај мажите) е поврзана со инсулинската резистенција, хипертриглицеридемија и со покачени концентрации на Апо В. VLDL се зголемуваат додека концентрацијата на HDL се намалува и во оваа форма на дебелина, ризикот од кардиоваскуларни заболувања се зголемува.

Прекумерното консумирање алкохол може да предизвика последователна хипертриглицеридемија (слика 2). Покрај тоа, консумацијата на алкохол ја

зголемува хепаталната триглицеридна синтеза, секрецијата на VLDL и масни заболувања на црниот дроб. Некои пациенти со тенденција за дефект на триглицериди со задоцнување се изложени на ризик од екстремно високи концентрации на триглицериди по консумирање на алкохол и ова го зголемува ризикот од акутен панкреатит. Кај хроничната злоупотреба на алкохол, концентрацијата на HDL вообичаено е високо, со низок LDL, освен ако не се развие хронично заболување на црниот дроб.



Сл. 2. Дислипидемија –резултат на лоши животнинавики
Fig. 2. Dyslipidaemia - a result of bad habits of life

1.2.1 Биомониторинг и лекување на дислипидемии

Биомониторингот кај пациенти со дислипидемија вклучува одредување и следење на липидниот статус и на ензимите, за да се утврди дали се постигнати целите од терапијата или дали тие имаат хепатотоксичен или цитотоксичен ефект. Упатствата за целните концентрации на липидите во плазмата кај пациенти со дислипидемија се темелат на резултатите од рандомизирани контролирани испитувања и од мета-анализи. Апсолутните целни концентрации сèуште се дебатират, но повеќето упатства имаат слични пристапи во идентификувањето и дефинирањето на целите од лекувањето и повеќето ги идентификуваат концентрациите на LDL како примарна цел за лекување (Perk, et al.,2012). Во европските упатства, целта на LDL е приспособена на вкупното ниво на ризик за КВ со пониско ниво, кај субјекти со

многу висок кардиоваскуларен ризик (Catapano et al.,2011). Овие цели кај пациентите со дислипидемија се темелат на студии споредувајќи различни режими на третман и врз мета-анализи на голем број статински испитувања (Mihaylova, et al.,2012; Baigent, et al.,2010). Иако овие студии даваат добра поддршка за ниските цели на LDL, пристапот „колку пониско, толку подобро“ сè уште е дискутабилен, (Sniderman, et al.,2012). ApoB и не-HDL не се проучувани како примарни цели во биомониторингот кај пациенти со дислипидемија, но некои истражувања покажуваат дека при биомониторингот, и двете може да се користат (Robinson, Wang & Jacobson, 2012; Mora, et al.,2012).

Дислипидемијата се дијагностицира со комплетен липиден статус, вклучувајќи го вкупниот холестерол, TG, LDL, HDL и индивидуални липопротеини на ниво на плазма, бидејќи се најважни лабораториски показатели за ризикот од КВ болести. Други метаболички нарушувања и други болести треба да се исклучат со мерење на гликоза, аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST), креатинин (СК) и хормонот за стимулирање на тироидната жлезда (TSH).

Кај пациенти со дислипидемија, комплетен липиден статус треба да се направи 6-8 недели по започнувањето на терапијата, според секоја промена на терапијата со лекови, како што се промена на дозата, промена на соединение или комбинирана терапија. Одредувањето на серумските концентрации само на вкупниот холестерол и на триацилглицеролите, но без притоа да се одредат и концентрациите на холестеролот во HDL и LDL фракцијата, не дава комплетна слика за липидниот статус и не дава информации за стерогениот ризик кај пациентот. Референтните вредности за четирите основни параметри што го детерминираат липидниот статус се:

- 4,1 – 5,2 mmol/L за вкупниот холестерол,
- <2,6 mmol/L за LDL-холестеролот,
- 0,3 – 1,7 mmol/L за триацилглицеролите,
- 1,00 – 2,00 mmol/L за HDL-холестеролот.

Важно е да се назначи дека крв како примерок за анализа на липиден статус задолжително треба да се зема наутро, по ноќно гладување, 12 – 14 часа по последниот оброк. Во лабораториите на специјализираните здравствени

институции, дијагностиката на дислипидемиите може да се прошири со одредување на концентрацијата на некои аналити: одредување на концентрацијата на алопротеинот A1, алопротеинот B, концентрацијата на Lp (a). Прогнозата зависи од концентрацијата на липидите, од нивниот однос и од други фактори на кардиоваскуларен ризик. Лекувањето се индицира кај сите личности со атеросклеротска болест на срцето и на крвните садови (секундарна превенција), како и кај популација без очигледна болест (примарна превенција). Националната програма за едукација за холестеролот на САД (NCEP) дава насоки за третман на возрасните (Adult Treatment Panel III, во понатамошниот текст: ATPIII), коишто најчесто се применуваат во донесувањето на одлуките за лекувањето (табела 4).

Овие препораки во прв ред се насочени кон намалување на зголемените концентрации на LDL, а потоа кон сузбивање на високите TG, ниските HDL и метаболитичкиот синдром. Постојат и други пристапи, како Шефилд табелата, која за проценка на кардиоваскуларниот ризик го користи соодносот на Chol/HDL, во комбинација со другите фактори на ризик, но таквите насоки не ја одредуваат оптималната терапија, табела 5.

Таб. 4. NCEP ATP III препораки за пристап кон дислипидемија
Tab. 4. Recommendations for NCEP ATP III for access to dyslipidaemia

| Фактор на ризик Risik factor | СЗО WHO | Националната програма за едукација за холестеролот NCEP ATP III |
|--|--|---|
| Абдоминална дебелина Abdominal girth | Однос на половината > 0,9 кај мажи/ men >0,85 кај жени/ women и / или ИТТ>30kg/m ² and/or BMI >30kg/m ² | >35in.(88cm)жени/ women >40 in.(102 cm) мажи / men |
| Триглицериди Triglycerides | >1,7mmol/L | > 150 mg / dl (1,69 mmol/ l) или лекови за покачени триглицериди >150mg/dl (1,69 mmol/l) or drug elevated triglycerides |
| ХДЛ холестерол HDL cholesterol | Мажи/Men < 0,09 mmol/L Жени/Women<1,0 mmol/L | Мажи <40 mg / dl; Жени <50 mg/dl За покачени триглицериди Men <40 mg/dl; Women <50 mg/dl For elevated tryglicerides |
| Крвен притисок Blood pressure | <140/90 mmHg | > 130/85 mmHg или третман со лекови за покачени триглицериди (>130/85 mm Hg or drugtreatment for elevated tryglicerides) |
| Гликемија на гладно Fasting glucose | | > 110 mg/dl или третман со лекови за покачена гликоза (>110 mg/dl or drugtreatment for elevated glucose) |
| Микроалбуминурија Microalbuminuria | Уринарна стапка на екскреција на албумин/ Urinary albumin excret > 20 µg / min или/or Албумин:креатинин сооднос Albumin:creatine ratio >30mg/g | |
| HDL– липопротеини со висока густина;BMI (body mass index) – ИТТ (на телесна маса) ; СЗО/WHO – Светска здравствена организација | | |

Таб. 5. АТП III Класификација на ЛДЛ, Тотал и ХДЛ Холестерол[во mmol/L(mg /dl)]

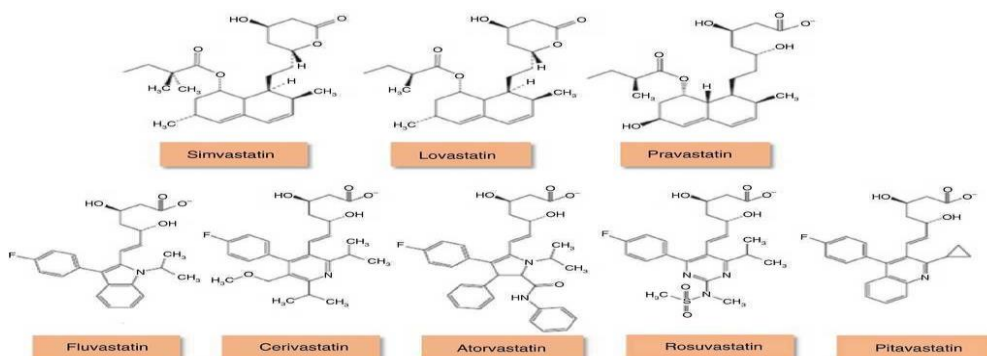
Таб. 5. ATP III Classification of LDL, Total, and HDL Colesterol [in mmol/l (mg / dl)]

| ЛДЛ холестерол - примарна цел на терапија LDL Cholesterol – Primary Target of Therapy | |
|--|---|
| <2,58 (<100) | Оптимално/ Optimal |
| 2,58–3,33 (100-129) | Во близина на оптимално/над/оптимално Near optimal/above optimal |
| 3,36–4,11 (130-159) | Гранично високо / Borderline high |
| 4,13–4,88 (160–189) | Високо / High |
| ≥4,91(≥190) | Многу високо / Very high |
| Вкупен холестерол/ Total Cholesterol | |
| <5,17 (<200) | Пожелно/ Desirable |
| 5,17 –6,18(200-239) | Гранично високо / Bordeline hogh |
| ≥6,20 (≥240) | Високо/ High |
| HDL холестерол/ HDL Cholesterol | |
| <1,03 (<40) | Ниско/ Low |
| ≥1,55 (≥60) | Високо / High |
| LDL– протеини со мала густина; HDL– липопротеини со висока густина | |

Вообичаено, најдобриот третман е намалување на телесната тежина (ова се однесува за лица со прекумерна телесна тежина), откажување од пушење (кај пушачи), намалување на вкупниот внес на масти и холестерол во исхраната и зголемување на физичката активност. Исхрана со малку масти и холестерол може да го намали LDL холестеролот. Експертите препорачуваат ограничување на внесот на масти, да не се повеќе од 25 до 35% од вкупните калории што се внесуваат во текот на неколку дена. Постојат податоци дека овие промени во животниот стил имаат значително позитивно влијание во превенцијата и третирањето на дислипидемијата, но тоа не е доволно. Употребата на лекаства за намалување на концентрацијата на холестеролот

е дополнително потребно во превенцијата и третманот на оваа патолошка состојба. Постојат повеќе лекови коишто го намалуваат нивото на холестеролот, а од нив најчесто употребувани се статините (Torpy et al.,2009), група лекови коишто главно се користат во управувањето со дислипидемијата, третманот и превенцијата на кардиоваскуларните болести (European Association for Cardiovascular Prevention end Rehabilitation). Овие лекови компетитивно ја инхибираат 3-хидроксиметил-глутарил-коензим А редуктазата (HMG-CoA редуктаза), клучен ензим во синтезата на холестеролот. Како реакција на намалување на количина на холестеролот достапна во клетките, синтезата на специфичните LD- рецептори во клетките на различни ткива се зголемува, со што во голема мера холестеролот се отстранува од плазмата и на овој начин вкупната концентрација и LDL-C се намалува во крвта.

Статините меѓусебно се разликуваат по одредени својства (слика 3), природни (ловастатин, симвастатин, правастатин) и синтетички (флувастатин, аторвастатин, церивастатин, росувастатин), па нивниот избор се темели на индивидуалноста на пациентот и на концентрацијата на LDL. Ловастатин, симвастатин и правастатин се од габично потекло, додека поновите статини се целосно синтетички. Статините со габично потекло се структурно поврзани и имаат заеднички хидронафтален прстен. Ловастатин и симвастатин се администрираат како неактивни пролакти, додека правастатин се дава во активната форма. Целосно синтетичките статини имаат различни структури коишто можат да ги земат предвид разликите во растворливоста во вода.



Сл. 3.Хемиска структура на инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статини)
Fig. 3. Chemical structure of HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

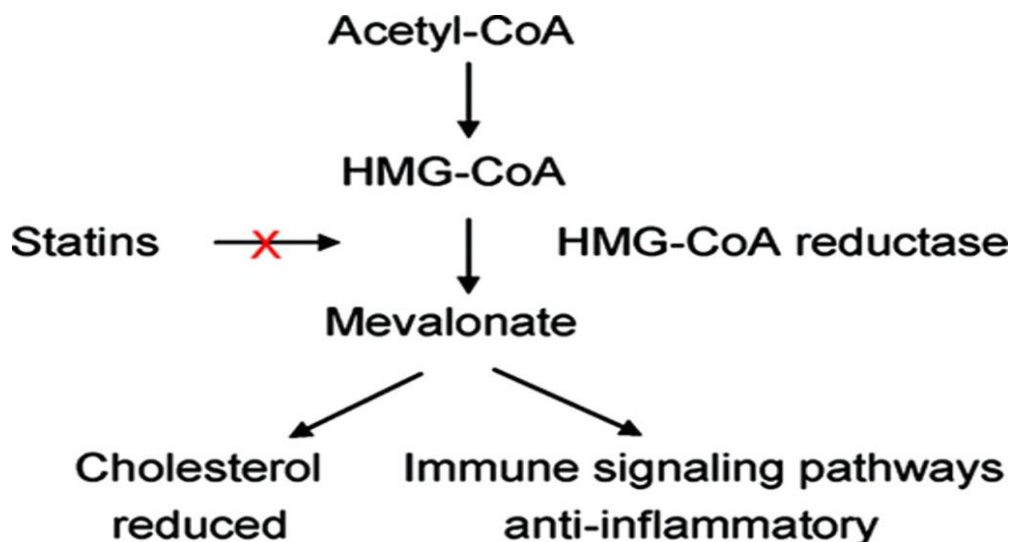
Клиничките истражувања докажале дека, до неодамна, аторвастатинот бил најефикасен статин достапен за намалување на LDL кога се дава во дози од 10 до 80 mg дневно. Понатаму, се покажало дека повисоката доза ги намалува серумските триглицериди за 45% кај лицата со хипертриглицеридемија. Сепак, росувастатинот е уште поефикасен од аторвастатинот при намалување на LDL холестеролот во однос на дозволеният дозен опсег од 10 до 40 mg, иако не била забележана значајна разлика меѓу росувастатин 40 mg и аторвастатин 80 mg (Jones et al., 2003).

1.2.2 Механизам на дејство на статини

Статините (инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А-HMG-CoA редуктаза) го блокираат дејството на HMG-CoA редуктаза на нивниот природен супстрат-HMG-CoA (Hussaini & Harrington, 2007). Основните истражувања покажале дека статините имаат 1.000 пати поголем афинитет за врзување за HMG-CoA редуктаза во однос на HMG-CoA. Со инхибиција на HMG-CoA-редуктаза-ензим, кој е клучен во синтезата на мевалон-оцетна киселина, претходникна сквален, а потоа и холестеролот, статините во црниот дроб го оневозможуваат формирањето на холестеролот.

Со блокирање на ензимот HMG-CoA редуктаза, статините го намалуваат создавањето на холестерол. Намаленото создавање на холестерол ја поттикнува експресијата на LDL-рецепторот на мембраната на хепатоцитите и го зголемува преземањето на LDL-холестеролот од серумот. И двата механизма резултираат со намалување на серумскиот холестерол. Со стимулирано зголемување на бројот на LDL-холестерол рецепторите (молекули на клеточната површина коишто посредуваат во транспортот на холестерол во клетката), се забрзува неговата деградација во телото. Истовремено се постигнува и умерено намалување на триглицеридите во крвната плазма, како и подигање на концентрацијата на „добар“ HDL-холестерол. Ова значи дека намалувањето на концентрацијата на холестеролот индиректно предизвикува зголемување на бројот на LDL-рецептори на површината на клетките на црниот дроб, што доведува до зголемување на отстранувањето на LDL-холестеролот од крвта.

На слика 4 (Forrester& Libby, 2007) шематски е прикажано дејството на статините. Неискористената HMG-CoA се метаболизира до ацетил-коензим А (acetyl -CoA) од којшто потекнува и потоа учествува во биосинтезата на различните процеси во телото. Како реакција на намалување на количината на холестерол достапна во клетките, синтезата на специфичните LDL-рецептори во клетките на различни ткива се зголемува, со што во голема мера холестеролот се отстранува од плазмата и на овој начин, вкупната концентрација и LDL-C се намалува во крвта. Други потенцијални механизми за нивната ефективност се стабилизацијана атеросклеротична наслага, редукција на ендотелијалната дисфункција, воспалителни и протромботични интраваскуларни процеси.



Сл. 4. Шематски приказ на дејството на статин, блокирање на ензимите на HMG-CoA редуктазата, статините го намалуваат производството на холестерол, но исто така на изопреноид, што резултира со инхибиција на инфламаторниот каскаден протеин – Rho, Ras i Rackinaza

Fig. 4. A schematic representation of the action of statin, the blocking of HMG-CoA reductase enzymes, statins reduce the production of cholesterol, but also isoprenoid, resulting in inhibition of the inflammatory cascade protein- Rho, Ras i Rackinaza

1.2.3 Плиотропни ефекти на статините

Истражувањата покажале дека статините се многу ефикасни и безбедни, се користат за лекување на покачени концентрации на LDL-холестерол во крвта и претставуваат важна заштита на пациентите од кардиоваскуларни заболувања. Употребата на статини е проширена и на низа други болести, на пример кај пациенти што веќе имале манифестација на забрзана атеросклероза, кај метаболички синдром, дијабетес (слика 5). Тие се апсолутно ефикасни за секундарна превенција кај дијабетичари што веќе имаат проблем со кардиоваскуларниот систем. Тоа е клучна индикација за примарна превенција, бидејќи е познато дека коронарните компликации кај дијабетичарите започнуваат многу рано, 12 до 15 години пред почетокот на болеста.

Интензивниот третман со статини спречува влошување на атеросклеротичните промени и доведува до нивна редукција



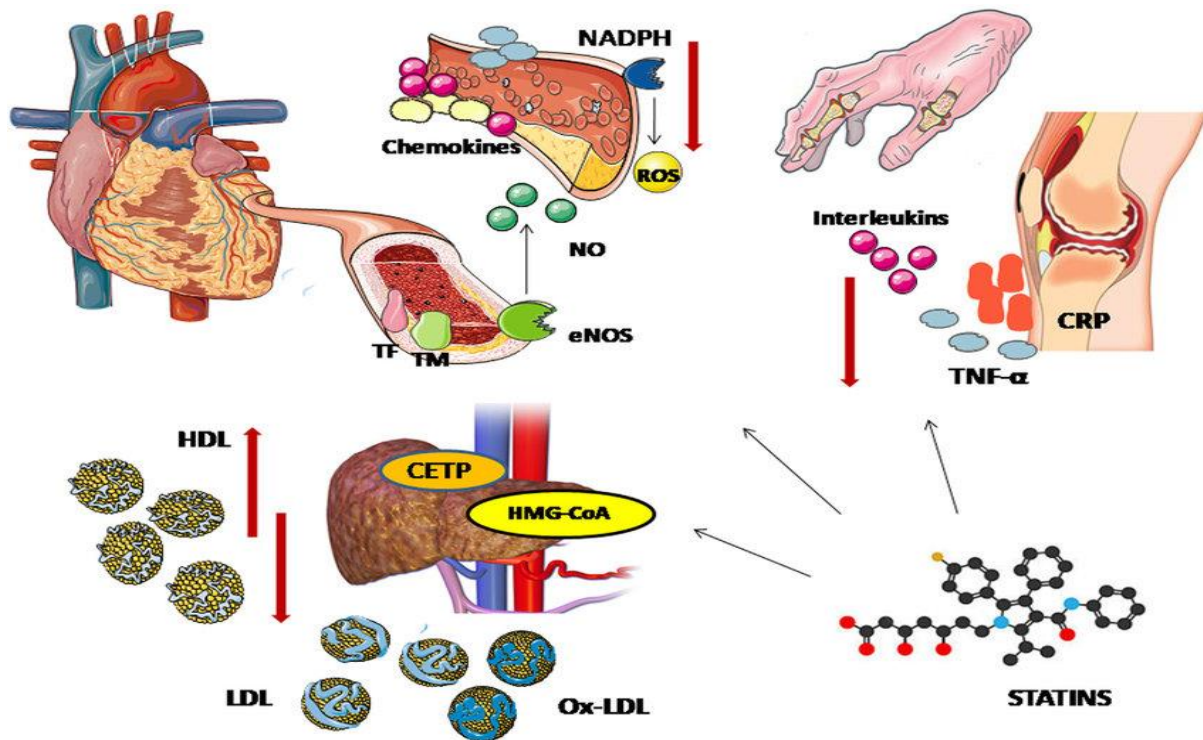
Сл. 5. Ефекти од третманот со статини

Fig. 5. Effects of statin treatment

Меѓу неколкуте групи лекови коишто се користат во третманот на хиперлипипропротеинемија и атеросклероза, статините заземаат посебно место, а многубројни студии покажуваат дека нивната долготрајна употреба го намалува бројот на пациенти со смртен исход од кардиоваскуларни болести.

И покрај многубројните докази за моментална ефикасност на статините во намалувањето на вкупниот и LDL-холестерол и за долгорочни ефекти во примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларните болести, сепак, во секојдневната практика се наидува на различни предрасуди во врска со несаканите ефекти од третманот и можно оштетување од статинот, не само кај пациентите, туку и кај некои лекари.

Плиотропните ефекти на статините вклучуваат антиинфламаторни, антипролиферативни, антитромботични, антиоксидативни и имуномодулаторни својства, слика 6 (Bedi, Dhawan, Sharma & Kumar, 2016).



Сл. 6.Плиотропични ефекти на статини
Fig. 6.Pleiotropic effects of statins

Ефектите на намалување на липидите со статини се препишуваат на нивното дејство на HMG-CoA редуктаза. Статините го блокираат патот за синтеза на холестерол во црниот дроб, преку конкурентна инхибиција на HMG-CoA редуктазата, ензим којшто ја контролира стапката на мевалонатниот пат, што доведува до експресија на LDL-липопротеини. Намалувањето на протеинот на холестерил естер трансфер (CETP) резултира со скромно зголемување на

количеството на холестерол, на аполипопротеин A-I и HDL. Преку регулирање на ендотелната азотна оксидна синтаза (eNOS), статините го поттикнуваат создавањето на азотен оксид и ја зголемуваат вазодилатацијата зависна од ендотелите. Статините ја модулираат и ендотелната експресија на цитокини, хемокини и леукоцитни адхезивни молекули, намалувајќи го васкуларното воспаление – важен фактор за васкуларниот атерогенетски процес. Понатаму, влијаат на ендотелното производство на воспалителни фактори и на навлегувањето на холестеролот, статините ги стабилизираат атероматозните наслаги. Нивната корист за васкуларната функција е исто така поврзана со намалување на регулацијата на никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH), што резултира со пониски вредности на реактивни видови на кислород (ROS). Нивните антиоксидативни ефекти, исто така, се рефлектираат на намалување на оксидираните концентрации на LDL (oxLDL). Статините предизвикуваат намалување на регулацијата на ткивниот фактор и прекумерна експресија на тромбомодулинот, покажувајќи антитромботични својства. Конечно, потенцијалниот систематски корисен ефект на статините врз системските инфламаторни болести може да се припише на нивната способност да ги намалат воспалителните цитокини, како што се тумор некротичен фактор- α (TNF- α), интерлеукини и Ц-реактивен протеин (CRP).

1.2.4 Хепатотоксичност на статините

Лекувањето со статини, кај пациенти со дислипидемија условува ефикасно и брзо намалување на концентрацијата на холестерол во крвта, од една страна, додека од друга страна условува патофизиолошки промени во хепаталното ткиво, зголемувајќи ги вредностите на серумските аминотрансфери (ALT и AST). Загриженоста за несаканите ефекти, особено во однос на оваа хепатотоксичност, предизвикало повеќекратни испитувања, коишто покажале ниска инциденција на хепатални несакани дејства поврзани со статини кои пак, најчесто биле асимптоматски, со лесно зголемување на ALT < 3 пати од нормалната горна референтна вредност, со 0,5-2% застапеност, и зависеле од дозата на статинот, којашто најчесто била во првите 12 недели од третманот, а во повеќето случаи спонтано се подобрувала, и покрај континуираното

користење на лекот во еднаква доза (Chang and Schiano, 2007). Значително зголемување на ALT >3 пати од нормалната граница е исклучително ретка појава предизвикана од идиосинкратски механизам, па не може да се одреди со периодично определување на вредности на серумските аминотрансфери. Поголемиот дел од времето овој биохемиски наод не е во корелација со хистопатолошките промени и поради тоа не ги исполнува критериумите како вистински показател за оштетување на црниот дроб (Forrester & Libby, 2007). Асимптоматските покачувања на овие ензими се докажало дека често е поради фармакодинамските ефекти на намалување на липидите, но клинички значајно оштетување на црниот дроб е исклучително ретка појава.

Важно е да се утврди дали несаканите ефекти се навистина поврзани со терапијата, поради некои состојби како што е истовремена употреба на лекови со идентичен метаболитички ензим и генетски полиморфизми. Доколку вредностите на хепаталните ензими не се вратат во нормалните референтни вредности, препорачливо е да се продолжи со ист статин, со помала доза, или да се замени со друга група на статини. Изборот на новите статини треба да ги фаворизира молекулите коишто се метаболизираат преку различни патишта. Кај пациенти со повторна појава на симптоми, треба да се разгледаат различни пристапи.

Постојат променливи податоци за појавата на овие несакани ефекти, препораки за нивниот реален ризик и безбедност на употреба кај оние пациенти со претходно постоечки хепатални нарушувања, затоа е потребен постојан мониторинг. Врз основа на разгледаната литература, се чини дека статините се поврзани со многу низок ризик од вистинско и сериозно оштетување на црниот дроб. И покрај фактот што овие несакани ефекти се повлекуваат по прекинувањето на терапијата, многумина пациенти со индикација за статинска терапија, ја одбиваат поради загриженост за токсичноста на мускулите или на црниот дроб. Ова може да претставува значајна бариера за максимирање на кардиоваскуларниот ризик за многу пациенти со дислипидемија.

Достапните податоци покажуваат дека статините не се често одговорни за оштетувањето на црниот дроб, но постојат неколку проблеми поврзани со нивната употреба кај луѓето и затоа е потребно понатамошно истражување.

Треба да се спроведат повеќе студии за да се оцени фармакокинетиката на различни статини во различни дози, продолжената употреба на статини и долгорочните ефекти на статините, хепатална хистологија и генетски полиморфизми.

1.3. Хепаталните ензими како биомаркери за биомониторинг кај пациенти со статинска терапија

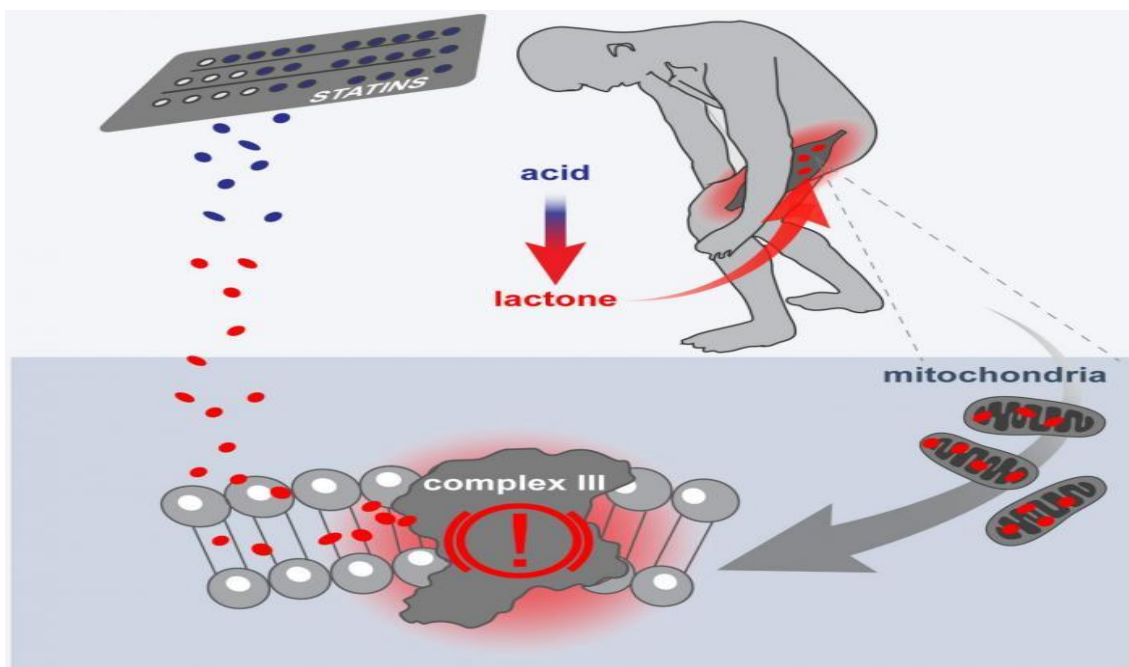
Статините од една страна овозможуваат значително намалување на ризикот од кардиоваскуларен морбидитет и морталитет, но од друга страна, сепак, оваа класа на лекови е вмешана во потенцијалната токсичност на црниот дроб. Клиничкиот и биохемиски мониторинг на тестовите за хепатална функција (Liver function tests – LFT) е рутински препорачан или честопати е потребен за да се надомести недостатокот на информации за вистинскиот ризик од клинички значајна токсичност на црниот дроб од овие лекови, кај индивидуи со и без основно заболување на црниот дроб, иако нема докази дека со мониторингот се намалува стапката на хепатотоксичност. Освен тоа, мониторингот на LFT активно се препорачува од страна на Националниот институт за извонредност во здравството и негата– NICE (National Institute for Health and Care Excellence –NICE) коишто предлагаат одредување на основните LFT како AST и ALT и повторување на резултатите на 3 и на 12 месеци. Потоа, не се препорачува рутински мониторинг кај пациенти на статини, освен ако не е клинички индициран или ако статинот се дава во комбинација со фибратна терапија.

Рутинското периодично следење на функцијата на црниот дроб не открива или спречува сериозно оштетување на црниот дроб и оттука може да не биде индицирана. Но, потенцијалот на статините да предизвикаат значителни и сериозни хепатални ефекти не треба да се занемарува во дневната клиничка практика. Не треба да се избегнува употреба на статини кај пациенти со претходно постоечка дисфункција на црниот дроб, како што се безалкохолни масни заболувања на црниот дроб, безалкохолен стеатохепатитис, компензирана цироза и компензирана хронична болест на црниот дроб, ако неговата употреба е јасно индицирана.

1.3.1. Несакани ефекти на статините во мускулитеи СК

Мускулни несакани ефекти – миопатија индуцирана од статини е хетерогена група на несакани ефекти коишто вклучуваат појава на симптоми, од блага слабост и мускулна болка без пораст на СК, до тешко оштетување на мускулите со значително негово зголемување и потенцијално загрозување на функцијата на бубрезите (рабдомиолиза). Миопатите, со зголемување на серумските аминотрансферази на црниот дроб, се најчеста причина за непрепишување статини или за прекинување на терапијата. Реални податоци достапни од епидемиолошки истражувања или специјализирани регистри на Американските организации за здравствена нега (US Managed Care Organizations) покажуваат дека мијалгија се појавува кај 10-15% од пациентите третирани со статини и рабдомиолиза во 0,003% (во просек, 3 случаи кај 100.000 пациенти). Во 1988 година, во литературата од случајните извештаи се појавиле податоци за миопатија поврзани со ловастатин или симвастатин, некои вклучиле истовремена употреба на гемфиброзил, циклоспорин или еритромицин (Kogan, 1990, Corpier et al.,1988). Во 1990 година, Пирс и неговите колеги (Pierce et al.,1990) објавиле статија во којашто се пријавени случаи на миопатија или рабдомиолиза, поврзани со истовремена употреба на ловастатин и гемфиброзил, коишто биле пријавени во Систем за фармаковигиланца на ФДА (Spontaneous Reporting System of the FDA). Податоците потврдиле дека ризикот е значително зголемен кај пациенти со ренална инсуфициенција коишто земале циклоспорин. Во 12 пријавени случаи, средното ниво на СК било 15 250 U/L, 4 пациенти имале миоглобинурија, а 5 имале акутна ренална инсуфициенција. Симптомите на сите 12 пациенти се решиле кога двете терапии со лекови биле прекинати и пациентите биле третирани со поддршка. Последователно од тогашните извештаи, во сите упатства за статини биле вклучени предупредувања во врска со ризикот за рабдомиолиза, кога се користи во комбинација со гемфиброзил или циклоспорин. Цервастатинот бил единствениот статин кој имал контраиндикација наместо предупредување за комбинирана терапија со гемфиброзил.

Точниот механизам на статинска миопатија сè уште не е разјаснет. Една четвртина од пациентите што примаат статинска терапија може да имаат мускулна болка, вкочанетост, грчеви или слабост, без никакви јасни знаци на оштетување на мускулите. Овие симптоми толку многу можат да влијаат на дневните активности, што луѓето престануваат да го користат лекот. Schirris et al. ја идентификувале Qo-страницата на митохондријалниот комплекс III како надвор од опсег на дејство на статинските лактони и покажале можни механизми за тетануирање на нивниот инхибиторен ефект (слика 7).



Сл. 7. Миопатии индуцирани од статини поврзана со инхибиција на митохондријалниот комплекс III.

Fig. 7. Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition.

Истражувачите откриле дека лактонските форми на статини можат да ја нарушат функцијата на митохондриите во мускулните клетки, мешајќи се со протеинска структура наречена комплекс III. Не постои јасна врска меѓу почетокот на администрацијата на статини и настанувањето на мускулни симптоми, како ни поврзаност со прекинување на нивната примена и оздравувањето (закрепнувањето). Миопатија може да се случи по околу десетина дена од почетокот на терапијата со статини или само по неколку години континуирана терапија.

Исто така, може да исчезне во рок од неколку дена до неколку месеци по прекилот на терапијата на статини. Секоја варијабилност што предизвикува зголемување на статинските концентрации во серумот може да го зголеми ризикот од миопија. Клучни фактори се дозата на статин, како најважен фактор, карактеристиките на пациентот (постара популација, женски пол, мала маса, зголемено консумирање на алкохол) и истовремена употреба на лекови коишто поради истиот метаболички пат преку CYP3A4 можат да имаат влијание на фармакокинетиката на статините.

2. Цел на специјалистичкиот труд (The goal of the specialized labor)

Дислипидемиите се главен ризик фактор за кардиоваскуларните болести на срцето во болничкото лекување во Република Северна Македонија. Голем број на студии ја имаат покажано причинско-последичната врска меѓу овие две појави. Дополнително, големо значење овде има лабораториското истражување преку липидниот профил, со посебен акцент на елементите од групата на холестерол, но и хепаталните ензими како биомаркери за хепатотоксичност од најчесто употребуваните статини, како лекови за намалување на липидите и лошите животни навики кај пациентите на коишто им е дијагностицирана дислипидемија. Па, од сето ова произлегува главната цел на специјалистичкиот труд, која гласи:

„Да се испита поврзаноста и значењето на концентрацијата на липидите во крвта, како биомаркери за дислипидемија заедно со хепаталните ензими аланин аминокислототрансфераза (ALT) и аспартат аминокислототрансфераза (AST), како биомаркери за хепатотоксичност, како и креатин киназата (СК) како биомаркер за мускулни промени коишто настануваат за време на терапијата со статини.“

Од оваа цел произлегуваат споредните цели, а тие се следните:

- 1) Биомониторинг на хепаталните ензими како аланин аминокислототрансфераза (ALT) и аспартат аминокислототрансфераза (AST);
- 2) Биомониторинг на триглицериди, вкупен холестерол, HDL-холестерол и LDL-холестерол кај пациентите кај две групи на испитаници:
 - Група А: терапија со аторвастатин
 - Група В: терапија со росувастатин
- 3) Потврдување на важноста на креатин киназата (СК) во поврзаност со телесната тежина кај пациентите лекувани со статини.

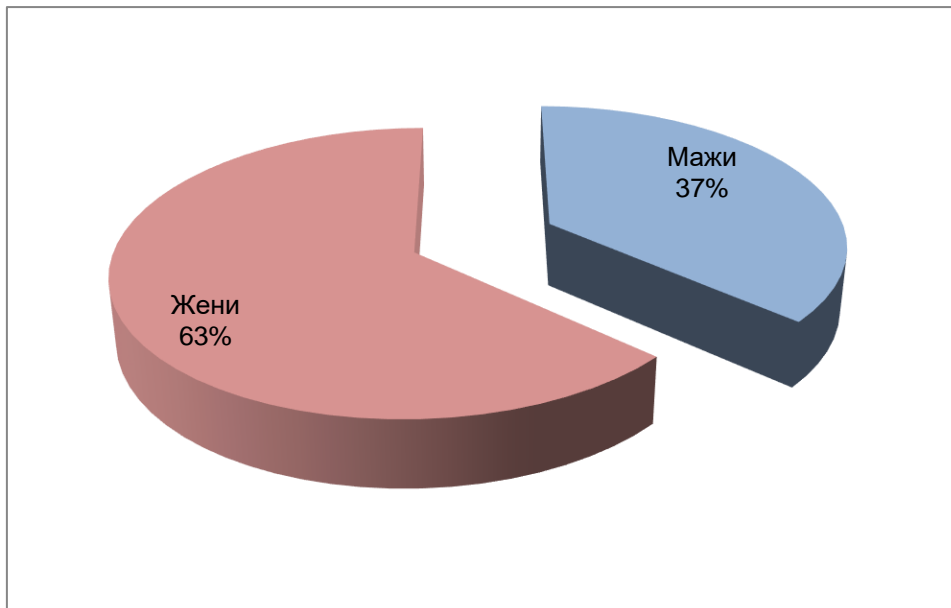
Целите во истражувањето се реализирани во матичните амбуланти во Општина Крива Паланка, со употреба на следните материјали и методи:

3. Материјал и метод за работа (Materials and methods of work)

Главен материјал во ова истражување беше **биомониторингот на биохемиските маркери** како хепаталните ензими (серумски аминотрансферази), но и други ензими (креатин киназа), во корелација со другите животни навики и останатите биохемиски параметри.

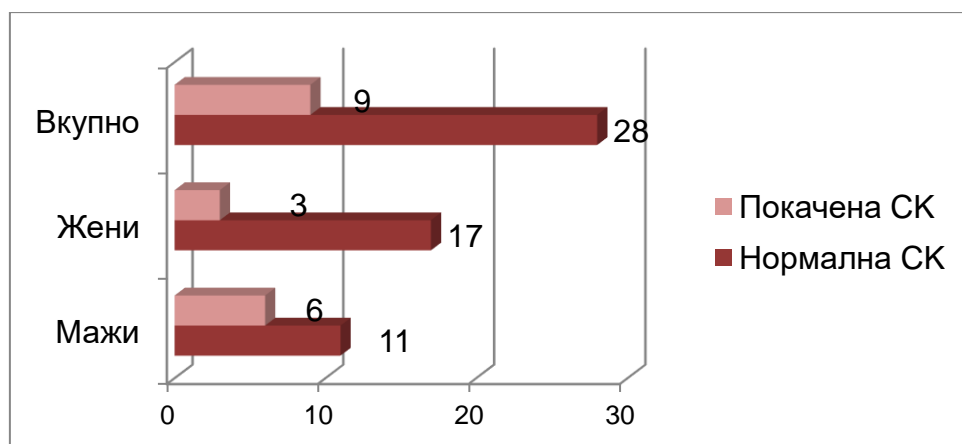
За изработката на овој специјалистички труд беа користени резултати од биохемиско-лабораториски испитувања во Ј.З.У. Здравствен дом „Акад. проф. д-р Димитар Арсов“ –Крива Паланка, како и податоци од матичните амбуланти во Општина Крива Паланка, во периодот од 2018 до 2019 година, што претставуваше доволен период за собирање на потребните информации за оваа анализа.

Во ова истражување се вклучени 63 пациенти со потврдена дислипидемија, коишто главно имаат зголемена концентрација на холестерол во крвта и на коишто им е пропишана терапија со статини (аторвастатин и росувастатин), со цел да се намали ризикот од одредени кардиоваскуларни заболувања како последица на зголемената концентрација на холестерол во крвта. Опфатени се пациенти од различна возраст (28-85 години), како што може да се забележи на слика 8. Припадноста според полот не е исклучително еднаква, 40 (63%) беа жени и 23 (37%) беа мажи. Кај сите пациенти беа следени биохемиските маркери, како хепаталните ензими (серумски аминотрансферази), како важни показатели или параметри за проценка на хепатотоксичниот ефект на одредени хемиски агенси, во овој спец труд, статини. Истотака, кај 34 пациенти направена е споредба на комплетен липиден статус, вклучувајќи ги (TG, Chol, HDL и LDL) пред терапијата и за време на терапијата во одреден момент.



Сл. 8. Графички приказ на распределба на пациентите според пол
Fig. 8. Graphical presentation of the distribution of patients by gender

Дополнително беше спроведено уште едно истражување, коешто вклучуваше споредување на активноста на креатин киназата и телесната тежина кај 37 пациенти, мажи и жени лекувани со аторвастатин или росувастатин, каде што пациентите беа поделени во две групи: група С – пациенти со нормална активност на ензимите и група D – пациенти со зголемена активност на ензимите. Нивната застапеност и поделба според полот е прикажана на слика 9.



Сл. 9. Графички приказ на пациенти за СК U/L според пол
Fig9. Graphic presentation of patients for CK U / L by gender

Како што можеме да забележиме во групата С, со нормална активност на СК U/L учествуваа 28 испитаници, додека во група В, со зголемена активност на СК U/L учествуваа 9 испитаници. Нормална СК U/L – 17 жени, 11 мажи, а зголемена активност на СК U/L – 3 жени и 6 мажи.

За комплетната анализа на липидниот статус и на ензимите, пациентите мораа да се придржуваат кон општите правила на подготовка за земање крв. Примерокот за анализа задолжително беше земен наутро, по ноќно гладување од 12 до 14 часа по последниот оброк. Пред земањето на крвта, во административниот дел од приемот на пациентот е направена идентификација на пациентот и анализите коишто беа потребни да се изработат, како и нивно евидентирање во лабораторискиот протокол. Потоа следуваше постапката на земање крв, по што секој примерок беше означен со број. На тој начин се намалува можноста за замена на примерокот. По земањето крв, следуваше обработка на примероците, тие беа центрифугирани со цел да се добие серум за анализа (слика 10).



Сл. 10. Земање и подготовка на биолошки примероци за анализа
Fig. 10. Taking and preparing biological samples for analysis

Испитувањата на липидните параметри и ензимите беа изработени на хемиски анализатор BeckmanCoulter AU480. Апаратот Beckman Coulter AU480 е целосно автоматизиран хемиски систем (слика 11).



Сл. 11. Хемискианализатор **BeckmanCoulterAU480**
Fig. 11. Chemistry Analyzer AU480

Определувањето на липидните параметри се врши со стандарден ензимски, колориметриски метод.

Референтни вредности: TG 0,9 – 1,7 mmol/L, Chol 3,1 – 5,2 mmol/L, HDL 0,9 – 2,0 mmol/L, LDL 2,2 – 3,7 mmol/L

Постапката за одредување на активноста на AST, ALT и CK користи модификација на методологијата препорачана од Меѓународната федерација за клиничка хемија (IFCC).

Во овој метод, AST ја катализира трансминацијата на аспартат и α -оксоглутарат, формирајќи L-глутамит и оксалацетат. Оксалацетат потоа се редуцира на L-малат со малат дехидрогеназа, додека NADH истовремено се конвертира во NAD^+ . Намалувањето на апсорпцијата поради потрошувачката на NADH се мери на 340 nm и е пропорционална со активноста на AST во примерокот.

Референтни вредности: AST 10-37 U/l.

Во овој метод, ALT ја пренесува аминокислотната група од аланин во α -оксоглутарат, за да формира пируват и глутамат. Во следниот чекор, пируватот, под дејство на ензимот лактат дехидрогеназа (LDH) и во присуство на редуцираниот коензим $\text{NADH}+\text{H}^+$, се трансформира во лактат, при што се ослободува оксидиран NAD^+ . Падот на апсорбацијата поради трошењето на $\text{NADH}+\text{H}^+$ во текот на реакцијата е мерка за активноста за ALT, се мери на 340 nm и е пропорционален со активноста на ALT во примерокот.

Референтни вредности: ALT 10-46 U/l.

СК го катализира трансферот на фосфатна група од креатин фосфат на аденозин дифосфатот (ADP), при што како производи се добиваат креатин и аденозинтрифосфат (ATP). Формираниот ATP се искористува за преведување на глюкозата во глюкоза-6-фосфат, при што се ослободува ADP. Оваа реакција е катализирана од страна на ензимот хексокиназа (HK) чијашто максимална активност е изразена во присуство на магнезиумови јони. Глюкоза-6-фосфатот понатаму се оксидира под дејство на ензимот глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа (G6P-DH) при што се добива 6-фосфоглуконолактон, а коензимот NADP^+ се редуцира до $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Зголемувањето на апсорбанцијата на 340/660 nm, што се должи на формирањето на $\text{NADPH} + \text{H}^+$, е пропорционално со активноста на СК во примерокот.

Референтни вредности: 24-173 U/L

Статистички методи:

Сите собрани податоци од интерес се прикажани табеларно и графички:

- Аритметичката средина е пресметана со збир на сите износи и нивна поделба со бројот на износи;
- Структурата на нумеричките серии е анализирана со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);
- Тестирање на значајност на разлики меѓу две аритметички средини кај независните примероци е направено со Студентов (Student) тест;
- Анализа на односи (корелации) кај нумеричките серии е направена со помошна Пирсоновиот коефициент на корелација (r);
- За пресметка на ИТТ (BMI), потребни се телесната тежина и висината на пациентите. Индексот на телесната маса се пресметува со делење на масата на субјектот со квадратот на неговата или нејзината висина, вообичаено изразени во метрички единици: $\text{ИТТ} = \frac{\text{маса (kg)}}{\text{висина (m}^2\text{)}}$.

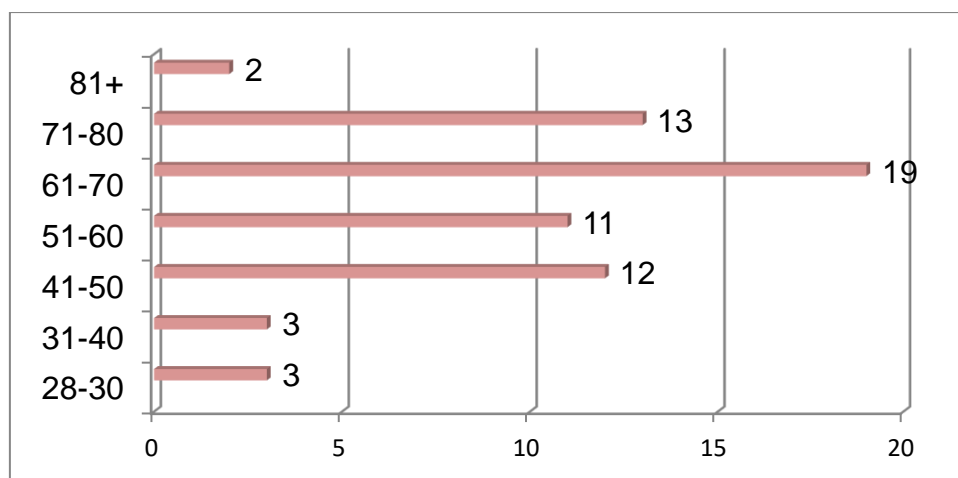
4. Резултати и дискусија (Results and discussion)

Како што претходно е напоменато, во истражувањето беа вклучени 63 дислипидемични пациенти, 40 жени и 23 мажи. Процентуалното учество на мажите изнесува 37%, додека пациентите од женски пол преовладуваат со процентуалното учество, кое изнесува 63%.

Просечната возраст на вкупниот број испитаници изнесуваше **59, $58 \pm 14,06$** години. Мажите беа со просечна возраст од $54 \pm 17,16$ години, а жените на возраст $63,88 \pm 9,91$ година. Нема значајност на разликата во однос на средните вредности на возраста меѓу мажите и жените кои се вклучени во истражувањето, таб. 6 и сл. 12.

Таб. 6. Дистрибуција на пациентите според пол и возраст
Tab. 6. Distribution of patients by gender and age

| Пол/ Gender | Возраст/Age | | |
|----------------|-------------------|---------|----------|
| | [mean \pm SD] | Мин/Min | Макс/Max |
| Жени/ Women | 63,88 \pm 9,91 | 42 | 77 |
| Мажи/ Men | 54 \pm 17,16 | 28 | 85 |
| Вкупно /Total | 59,58 \pm 14,06 | 28 | 85 |



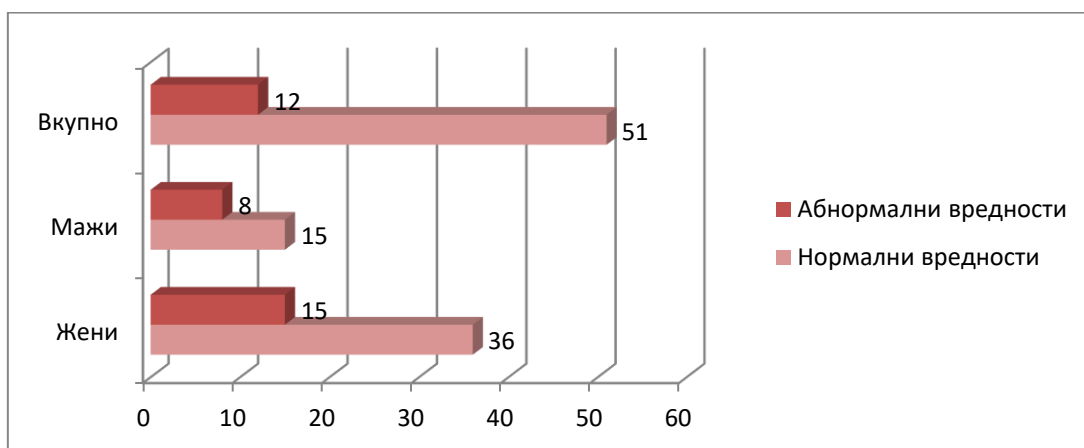
Сл. 12. Возрасна структура на пациентите
Fig. 12. Age structure of patients

Според измерените вредности на аминотрансферазите, утврдивме дека 51 (81%) од пациентите имаат нормални вредности на аминотрансферази (AST/ALT), додека 12 пациенти (19%) беа со абнормални вредности на аминотрансферазите (AST/ALT). Во однос на половата структура, нормални вредности имаа 36 жени (70%) и 15 мажи (30%), додека абнормални вредности имаа 4 жени (33%) и 8 мажи (67%), (табела 7, слика 13).

Таб. 7. Поделба на пациентите според нормалната и абнормалната активност на одредените аминотрансферази (AST/ALT)
Tab. 7. Division of patients according to normal and abnormal activity of particular aminotransferases (AST / ALT)

| Пол/ Gender | Број на испитаници (N) Number of respondents (N) | |
|----------------|---|--|
| | Нормални/Normal Ензими/Enzymes (AST/ ALTU/L) | Абнормални/Abnormal Ензими/Enzymes (AST/ ALTU/L) |
| Жени/ Women | 36 (70%) | 4 (33%) |
| Мажи/ Men | 15 (30%) | 8 (67%) |
| Вкупно/Total | 51 (81%) | 12 (19%) |

ALT – аланин аминотрансфераза; AST – аспартат аминотрансфераза.



Сл. 13. Графиконна пациентите според нормалната и абнормалната активност на одредуваните аминотрансферази (AST/ALT)

Fig. 13. Diagram of patients according to normal and abnormal activity of the specified aminotransferases (AST/ALT)

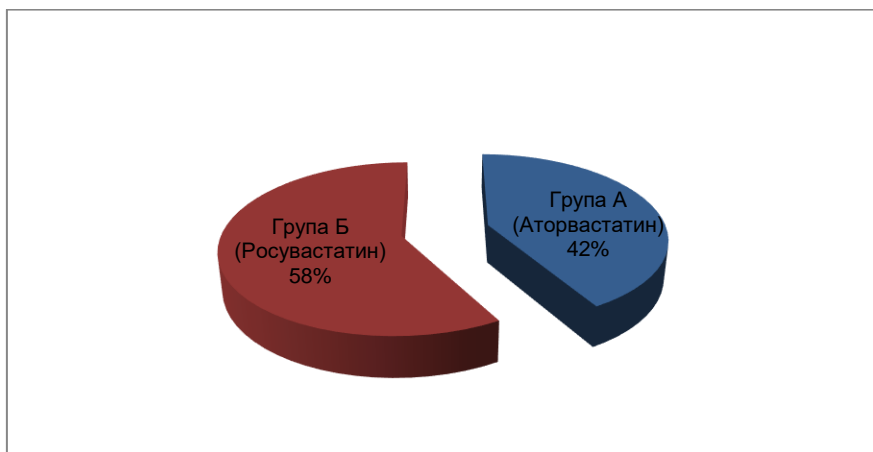
Како што е напоменато во истражувањето, од вклучени 51 пациент кај коишто лабораториските резултати покажаа нормални вредности на серумските аминотрансфери, средната вредност на AST изнесува 22,19 U/L, додека на ALT изнесува 19,19 U/L. Пресметаната стандардна девијација на AST изнесува 2,13, додека кај ALT изнесува 1,95. Пациентите кај коишто беа утврдени абнормални вредности на серумски аминотрансфери продолжија со испитување во однос на нивната терапија: аторвастатин и росувастатин, па така беа поделени во две групи според нивната терапија: група А (пациенти лекувани со аторвастатин) и група Б (пациенти лекувани со росувастатин), (табела 8, слика 14).

Таб. 8. Резултати со нормална активност на аминотрансфери кај пациенти со терапија статини

Tab. 8. Results with normal aminotransferase activity in patients with statin therapy

| | min | SD | Мин/min | Макс/max |
|-----------------------|-------|------|---------|----------|
| AST (10-34U/L) | 22,19 | 2,13 | 18 | 28 |
| ALT (10-45U/L) | 19,19 | 1,95 | 8 | 44 |

ALT – аланин аминотрансфераза; AST – аспартат аминотрансфераза.



Сл. 14. Група А (терапија: аторвастатин) и група Б (терапија: росувастатин)

Fig. 14. Group A (therapy: atorvastatin) and Group B (therapy: rosuvastatin)

Во табела 9 се прикажани две групи на пациенти кај коишто беше испитувана поврзаноста меѓу промената на хепаталните ензими и долготрајната терапија со статини. Беше утврдено дека во група А, во којашто учествуваа 5 субјекти со терапија аторвастатин, имаат абнормални вредности на AST mean (60,6)±SD (7,65) и ALT mean (71)±SD (21,45), а во група Б во којашто учествуваа 7 пациенти со терапија росувастатин имаа AST mean (143)±SD (75,76) и ALT mean (180,42)±SD (118,5).

Во групата Б, кај којашто имаше значително покачување на серумскиот ALT, ги пријавуваме пациенти со возраст над 65 години со долготрајна терапија со статини и други хронични болести, како кардиоваскуларни болести и дијабетес мелитус тип 2. Тоа го потврди очекувањето дека кај субјектите коишто долго време биле лекувани со статини и имаат други заболувања како дијабетес, кардиоваскуларни заболувања, метаболитички синдром и друго, вредностите на серумските аминотрансфери (AST и ALT) може да се многу повисоки отколку кај субјекти со други хронични заболувања.

Таб. 9. Пациенти со абнормални вредности на серумски аминотрансфери (AST/ALT) и нивна поделба според терапијата (аторвастатин и росувастатин)

Tab. 9. Patients with abnormal serum aminotransferase values (AST / ALT) and their division by sex (men and women) and by therapy (atorvastatin and rosuvastatin)

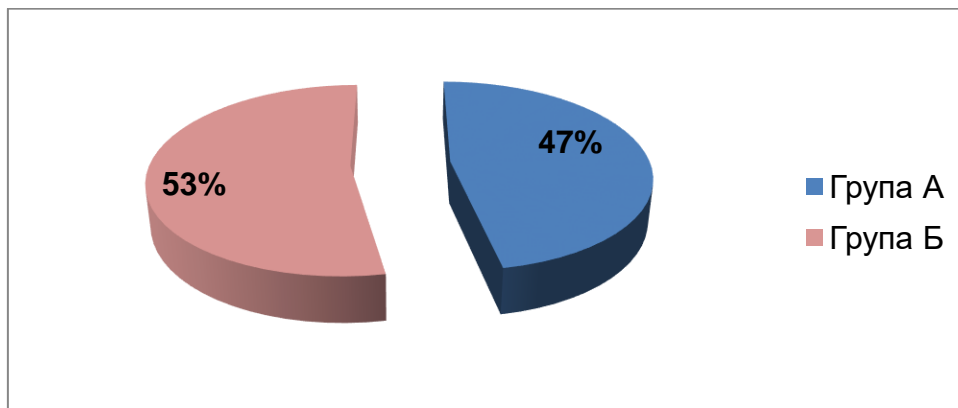
| Група А/Group A (Аторвастатин/ Atorvastatin) | AST (10-34) U/L | ALT (10-45) U/L | Група Б/Group B (Росувастатин/ Rosuvastatin) | AST (10-34) U/L | ALT (10-45) U/L |
|---|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 87 | 57 | 1 | 46 | 60 |
| 2 | 57 | 112 | 2 | 264 | 343 |
| 3 | 56 | 63 | 3 | 87 | 68 |
| 4 | 56 | 71 | 4 | 81 | 77 |
| 5 | 47 | 52 | 5 | 110 | 112 |
| | | | 6 | 206 | 306 |
| | | | 7 | 207 | 297 |
| mean | 60,6 | 71 | | 143 | 180,42 |
| St. Dev | 7,65 | 21,45 | | 75,76 | 118,5 |
| ALT – аланин аминотрансфераза; AST – аспартат аминотрансфераза; | | | | | |

Бидејќи најголем дел од пациентите коишто учествуваа во студијата ги немаат направено фракциите на HDL и LDL, поради одлука на лекарите клиничари во овој дел, прикажани се пациентите на коишто им се одредени сите параметри од липидниот статус (TG, Chol, HDL и LDL). Пациентите беа поделени на група А: 16 пациенти, или 47% терапија со аторвастатин и група В: 18 пациенти, или 53% терапија со росувастатин (табела 10, слика 15).

Таб. 10. Група А (терапија: аторвастатин) и група В (терапија: росувастатин)

Tab. 10. Group A (therapy: atorvastatin) and Group B (therapy: rosuvastatin)

| | | |
|--|----|-----|
| Вкупно пациенти во група А терапија со аторвастатин Total patients in Group A therapy with atorvastatin | 16 | 47% |
| Вкупно пациенти во група В терапија со росувастатин Total patients in Group B therapy with rosuvastatin | 18 | 53% |



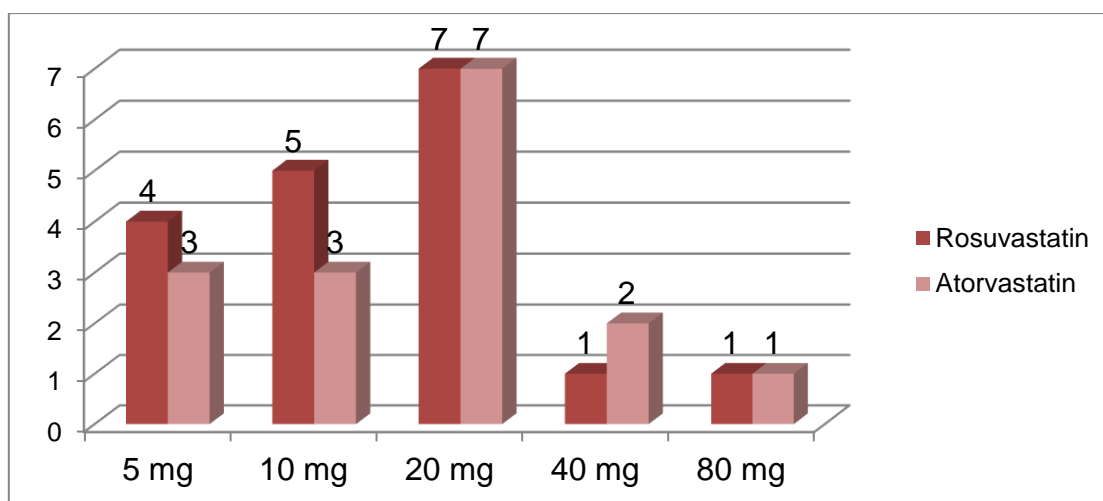
Сл. 15. Пропорциска застапеност: група А (терапија: аторвастатин) и група В (терапија: росувастатин)

Fig. 15. Prophylaxis Group A (therapy: atorvastatin) and Group B (therapy: rosuvastatin)

Во ова истражување, пациентите беа третирани со аторвастатин и росувастатин најмалку 6 месеци. Аторвастатин беше пропишан со различни дози: од 5 mg кај 3 пациенти (23%), 10 mg кај 3 (27%), 20 mg кај 7 (39%), 40 mg кај 2 (5,5%), 80 mg кај 1 пациент (5,5%), додека росувастатин беше пропишан со дози од 5 mg кај 3 пациенти (19%), 10 mg кај 3 (19%), 20 mg кај 7 (44%), 40 mg кај 2 (12%) и 80 mg кај 1 пациент (6%), (табела 11, слика 16).

Таб. 11. Статинска терапија
Tab. 11. Statin treatment

| Росувастатин/ Rosuvastatin | 5 mg | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | Вкупно/ Total |
|---|------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| Број на испитаници Number of respondents | 4 | 5 | 7 | 1 | 1 | 18 |
| (%) | 23% | 27% | 39% | 5,5% | 5,5% | 100% |
| Аторвастатин/ Atorvastatin | 5 mg | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | Вкупно/Total |
| Број на испитаници Number of respondents | 3 | 3 | 7 | 2 | 1 | 16 |
| (%) | 19% | 19% | 44% | 12% | 6% | 100% |



Сл. 16. Статинска терапија
Fig. 16. Statin treatment

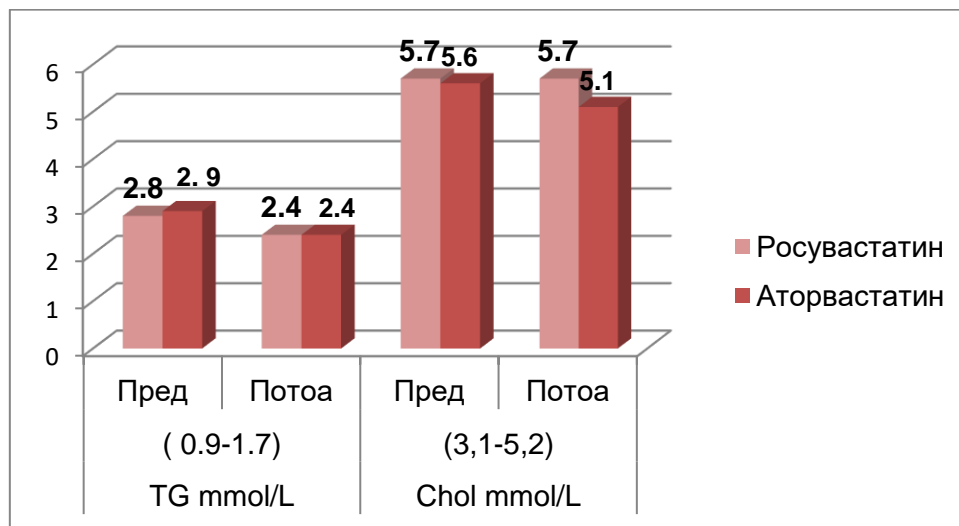
Според видот на статинската терапија (табела 12), дадени се липидните профили, пред терапијата и за време на терапијата во одреден момент, со цел утврдување на промените коишто настанале од дејството на статините. Во табелите се дадени нормалните референтни вредности, како и аритметичката средина на сите пациенти, со цел графичка споредба на резултатите.

Таб. 12. Липиден профил на испитаници лекувани со росувастатин и аторвастатин

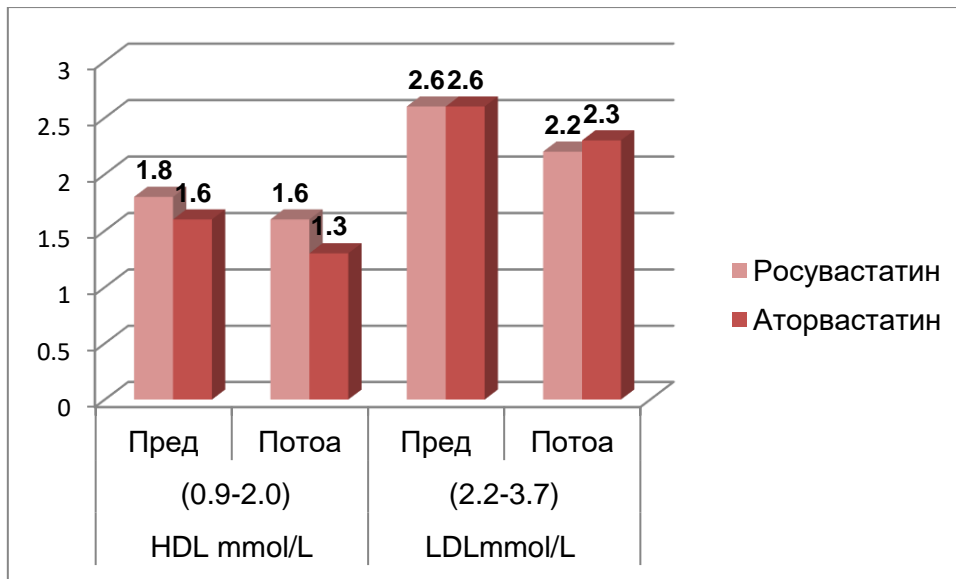
Tab. 12. Lipid profile of respondents treated with Rosuvastatin Atorvastatin

| | TG mmol/L (0,9-1,7) | | Chol mmol/L (3,1-5,2) | | HDL mmol/L (0,9-2,0) | | LDLmmol/L (2,2-3,7) | |
|-------------------------------|------------------------|----------------|--------------------------|----------------|-------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | Пред Before | Потоа After | Пред Before | Потоа After | Пред Before | Потоа After | Пред Before | Потоа After |
| Росувастатин/ Rosuvastatin | 2,8 | 2,4 | 5,7 | 5,7 | 1,8 | 1,6 | 2,6 | 2,2 |
| Аторвастатин/ Atorvastatin | 2.9 | 2.4 | 5.6 | 5.1 | 1.6 | 1.3 | 2.6 | 2.3 |

TG – триглицериди; Chol – вкупен холестерол; HDL – липопротеини со голема густина;
LDL – липопротеини со мала густина.



Сл. 17. Споредба на TG и Chol меѓу групите (росувастатин и аторвастатин)
Fig. 17. Comparison of TG and Chol between groups (Rosuvastatin and Atorvastatin)



Сл. 18. Споредба на HDL и LDL меѓу групите (росувастатин и аторвастатин)
Fig. 18. Comparison of HDL and LDL between groups (Rosuvastatin and Atorvastatin)

Во истражувањето беше утврдено дека и двата употребувани статина: аторвастатин и росувастатин позитивно влијаат на липидниот профил кај дислипидемичните пациенти, со тоа што аторвастатин го намалува TG за 0,42 mmol/L, Chol за 0,04 mmol/L, HDL за 0,2 mmol/L, LDL за 0,38 mmol/L од липидите, додека росувастатинот го намалува TG за 0,56 mmol/L, Chol за 0,53 mmol/L, HDL за 0,28 mmol/L и LDL за 0,26 mmol/L, што означува дека росувастатинот има подобри ефекти во однос на TG, Chol и HDL, додека аторвастатинот има подобри ефекти кон LDL, (слика 17 и 18).

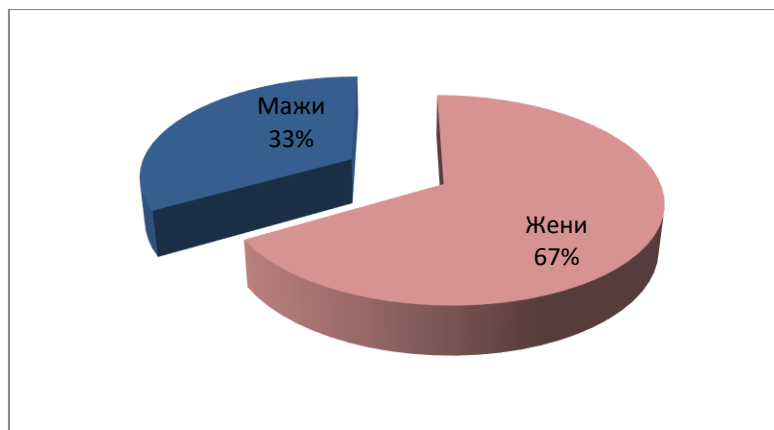
Анализа на терапијата со росувастатин кај испитаници со дијагноза дијабетес мелитус тип 2

Во овој дел е направена споредба и корелацијамеѓу хепаталните ензими и липидниот профил кај 12 пациенти со дијабетес мелитус тип 2. Од нив, 8 (67%) беа жени, а 4 беа од машки пол (33%), (табела 13, слика 19).

Таб. 13. Поделба на пациенти според пол, со статинска терапија и дијагноза дијабетес мелитус тип 2

Tab. 13. Division of patients by sex with statin therapy and diagnosis of diabetes mellitus type 2

| Пол Gender | Број на испитаници (N) Number of respondents (N) | % |
|----------------|---|------|
| Жени/ Women | 8 | 67% |
| Мажи/ Men | 4 | 33% |
| Вкупно/Total | 12 | 100% |



Сл. 19. Поделба според пол
Fig. 19. Separation by gender

Исто така, пациентите беа поделени според возраст, каде што се утврди дека аритметичката средина на возраста на жените изнесува $73,85 \pm 3,13$, а кај мажите аритметичката средина е $79,5 \pm 5,50$ (табела 14).

Таб. 14. Дистрибуција на пациенти според полот и возраста

Tab. 14. Distribution of patients by gender and age

| Пол/ Gender | Возраст/Age | | |
|----------------|------------------|---------|----------|
| | [mean \pm SD] | Мин/Min | Макс/Max |
| Жени/ Women | 73,85 \pm 3,13 | 69 | 77 |
| Мажи/ Men | 79,5 \pm 5,50 | 73 | 85 |

Во групата со долготрајна терапија со росувастатин (повеќе од 6 месеци), според други хронични болести како дијабетес мелитус тип 2, ги пријавуваме постарите пациенти со возраст $[76,16 \pm 4,47]$ години). Корелацијата меѓу параметрите на липидите и ензимите на црниот дроб е прикажана во табела 15 и 16. AST покажа значајна позитивна корелација со TG. Имаше значајна позитивна корелација меѓу ALT и TG. AST, ALT беа зголемени кај пациентите лекувани со росувастатин со дијабетес мелитус тип 2 и беа во корелација со липидните параметри. Рутинската анализа на ензимите на црниот дроб и липидните параметри може да помогне при рано откривање на оштетување на црниот дроб и кардиоваскуларни заболувања кај оваа група на пациенти.

Таб. 15. Биохемиски параметри кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 лекувани со росувастатин се прикажани во табелата

Tab. 15. Biochemical parameters in patients with diabetes mellitus type 2 treated with rosuvastatin are shown in a table

| Параметри | [mean \pm SD] | Min | Max |
|--|-----------------------|------|-------|
| Chol (mmol/L) | $[6,55 \pm 2,035]$ | 3,5 | 10,17 |
| TG (mmol/L) | $[6,55 \pm 2,035]$ | 0,68 | 4,47 |
| AST (U/L) | $[77,33 \pm 68,82]$ | 18 | 207 |
| ALT (U/L) | $[109,25 \pm 104,47]$ | 20 | 343 |
| TG – триглицериди; Chol – вкупен холестерол; аланин аминотрансфераза; AST – аспартат аминотрансфераза; | | | |

Таб. 16. Корелација меѓу параметрите на липидите и ензимите на црниот дроб кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со росувастатин терапија

Tab. 16. Correlation between lipid parameters and liver enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus with rosuvastatin therapy

| | | AST (U/L) | ALT (U/L) |
|--|---|-----------|-----------|
| Chol (mmol/L) | r | 0,458 | 0,0029 |
| | p | 0,362 | 0,0039 |
| TG (mmol/L) | r | 0,251 | 0,0053 |
| | p | 0,273 | 0,0023 |
| TG – триглицериди; Chol – вкупен холестерол; ALT – аланин аминотрансфераза; AST – аспартат аминотрансфераза; r – Пирсонов коефициент на корелација; p – перцентили | | | |

Анализа на активноста на СК и телесна тежина и висина кај испитаниците

Во овој дел е дадена анализата од следењето на активноста на СК во серум и покачена телесна тежина кај групите С и D кои се лекуваат со статини. Како што претходно напоменавме, група С се состои од 28 пациенти со нормални вредности на ензимите, додека група D се состои од 6 пациенти со покачени вредности на ензимите. Во групата С, машките учесници коишто во моментот користеле лекови за намалување на липиди беа со просечен BMI 28,35 kg/m², а просечните вредности за СК беа 80,45 ± 11,06 U/L (64/98, P=0,0029), соодветните вредности за жените беа 64,94 ± 16,93 U/L, BMI 26,61 kg/m² (31/96, P =0,0022), (табела 17).

Таб. 17. Тежина и СК кај пациенти со нормална активност на ензимите

Tab. 17. Weight and CK in patients with normal activity of enzymes

| Група С нормална СК U/L / Group C normal CK U/L | | | | | |
|---|---------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Пол/ Gender | СК U/L [mean±SD] | СК U/L Мин/Min | СК U/L Макс/Max | ИТТ/ BMI (kg/m ²) | P-вредност P value |
| Жени/ Women N=17 | 64,94 ± 16,93 | 31 | 96 | 26,61 | 0,0022 |
| Мажи/ Men N=11 | 80,45 ± 11. 06 | 64 | 98 | 28,35 | 0,0029 |

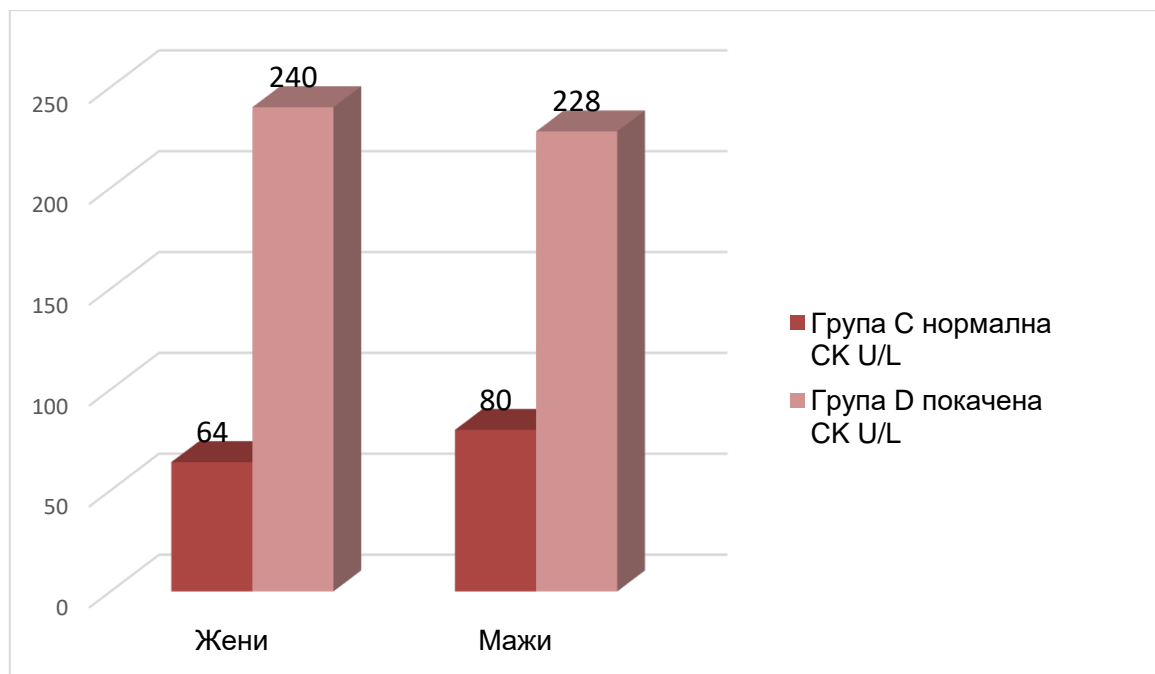
СК – креатинин киназа; ИТТ – индекс на телесна маса (BMI – body mass index)

Во групата D, кај машките учесници просечната BMI изнесуваше 33,22 kg/m², а просечните вредности за СК беа 255,66 ± 24,37 U/L (220/283, P=0,0034), соодветните вредности за жените беа 86,33 ± 7,76 U/L BMI 27,61 kg/m² (180/195, P =0,0033), (табела 18).

Таб. 18. Тежина и СК кај пациенти со покачени вредности на ензимите
Tab. 18. Weight and CK in patients with elevated enzyme values

| Група D покачена СК U/L/Group D elevated CK U/L | | | | | |
|---|---------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Пол/ Gender | СК U/L [mean±SD] | СК U/L Мин/Min | СК U/L Макс/Max | ИТТ/ BMI (kg/m ²) | Р-вредност P value |
| Жени/Women N=3 | 186,33 ± 7,76 | 180 | 195 | 27,61 | 0,0031 |
| Мажи/Men N=6 | 255,66 ± 24,37 | 220 | 283 | 33,22 | 0,0034 |

СК – креатинин киназа; ИТТ –индекс на телесна маса (BMI – body mass index)



Сл. 20. Споредба на резултатите од одредената активност на СК меѓу групите
Fig. 20. Comparing the results of a particular CK activity between groups

Кај оваа популација, мажите и жените беа на иста возраст, но мажите имаа повисоки параметри за дебелина отколку жените и СК U/L активноста кај мажите беше повисока (слика 20). Според добиените резултати, претпоставуваме дека зголемената активност на СК зависи од телесната

тежина, но и од полот, нивната возраст, времетраењето на терапијата, чувствителноста, но е поврзана со кардиоваскуларните заболувања.

Резултатите од овој труд ја потврдуваат важноста на хепаталните ензими како потенцијални биомаркери со коишто може да се следи физиолошката состојба на хепарот, во корелација со одредени животни навики кај пациенти со дислипидемија. Исто така, беше пронајдено дека кај одредени испитаници со прекумерна тежина (BMI), пушачи и др. ризични групи, има покачени вредности на одредени хепатални ензими (како што се серумските трансферази), но и други ензими (креатин киназата) како биохемиски маркери.

5. Заклучок (Concluding remarks)

- Биолошкиот мониторинг е збир на активности коишто можат да ги потврдат токсичните ефекти на различните супстанции присутни во организмот, особено во услови на нејзина хронична изложеност.
- Биолошкиот мониторинг со цитолошки, хистопатолошки анализи или со одредување на концентрациите на различни супстанции и нивните метаболити во биолошките медиуми како крв, урина, серум, специфични ткива, следи одредена физиолошка или патофизиолошка состојба во организмот.
- Различните животни навики (прекумерниот внес на шеќери, масти, алкохол, пушењето итн.) или присуството на различни хемиски агенси во организмот можат да предизвикаат промени на референтните вредности на одредени параметри (како што се серумските трансферази), но и други ензими (креатин киназата) како биохемиски маркери.
- Особено важен кај пациенти со дислипидемија е биомониторингот којшто го вклучува липидниот профил, но и хепаталните ензими како потенцијални биомаркери со коишто може да се следи физиолошката состојба на хепарот, во корелација со одредени животни навики кај пациенти со дислипидемија.
- Лекувањето со статини, кај пациенти со дислипидемија условува ефикасно и брзо намалување на концентрацијата на холестерол во крвта, од една страна, додека од друга страна може да предизвика патофизиолошки промени во хепаталното ткиво.
- Зголемување на референтните вредности на хепаталните ензими, како и на други биохемиски маркери, го зголемуваат ризикот од дијабетес, кардиоваскуларни заболувања, метаболитички синдром и др.

6. Користена литература (References and used literature)

1. Argo, C. K., Loria, P., Caldwell, S. H. & Lonardo, A. (2008). Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*, 48 (2), pp. 662-669.
2. Adams III JE, Abendschein DR, Jaffe AS (1993) Clinical Cardiology Frontiers. *Circulation* 1524: 4539.
3. Amacher DE, Adler R, Herath A, Townsend RR (2005) Use of proteomic methods to identify serum biomarkers associated with rat liver toxicity or hypertrophy. *Clin Chem* 51: 1796-1803.
4. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C. & Bhala, N. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376, pp. 1670–1681.
5. Baigent, C., Keech, A. & Kearney, P. M. (2005). Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators: efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective Meta-Analysis of data from 90. 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*, 366 (9493), pp. 1267–1278.
6. Barić, I. (2006). *Nasljedne metaboličke bolesti (bolesti mišića – nove spoznaje)*. Zagreb: Medicinska naklada.
7. Bedi, O., Dhawan, V., Sharma, P. L. & Kumar, P. (2016). Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 389, pp. 695–712.
8. Bhardwaj, S. S. & Chalasani, N. (2007). Lipid lowering agents that cause drug induced hepatotoxicity. *Clinical Liver Diseases*, 11 (3), pp. 597-613
9. Bhardwaj, S. S., Chalasani, N. (2007). Lipid lowering agents that cause drug induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.*, 11 (3), pp. 597-613.
10. Catapano, A. L., Reiner, Z., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R. & Wiklund, O. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Atherosclerosis*, 217, pp. 3-46
11. Chang, C. Y. & Schiano, T. D. (2007). Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacology Therapy*, 25, pp. 1135-1151.
12. Cohen, D., Anania, F. & Chalasani, N. (2006). An assessment of statin safety by hepatologists. *Annual Journal Cardiology*, 97 (8A), 77C-81C.
13. Čvorišćec D. & Čepelak I. (2009). *Štrausova medicinska biokemija*. Zagreb: Medicinska naklada.
14. Danellakis, D., Ntaikou, I., Kornaros, M. & Dailianis, S. (2011). Olive oil mill wastewater toxicity in the marine environment: Alterations of stress indices in

- tissues of mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 10 (1),pp. 358-366.
15. Davidson, M. H., Ma, P. T. S. & Stein, E. (2001). Rosuvastatin is superior to atorvastatin in decreasing low density lipoprotein cholesterol and increasing high-density lipoprotein cholesterol in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Journal Am Coll Cardiology*, 37, p. 292.
 16. Dujovnem, C. A. (2002). Side effects of statins: hepatitis versus „transaminitis“—myositis versus CPKitis. *Annual Journal of Cardiology*, 89 (12),pp. 1411-1413.
 17. Forrester, J. S. & Libby, P. (2007). The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Annual Journal of Cardiology*, 99 (5),pp. 732-738.
 18. Forrester, J. S. & Libby, P. (2007). *The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy*. *Annual Journal of Cardiology*, 99 (5),pp. 732-738.
 19. Gamulin, S. (2005). *Patofiziologija za visoke zdravstvene škole*. Zagreb: Medicinska naklada.
 20. Golomb, B. A. & Evans, M. A. (2008). Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Annual Journal of Cardiovascular Drugs*, 8 (6),pp. 373–418.
 21. Gotto, A. M. G. (2006). Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Annual Journal of Cardiology*, 97 (8A), 3C–5C.
 22. Grosser, N., Erdmann, K. & Hemmerle, A. (2004). Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 325, pp. 871-876.
 23. Hussaini, S. H. & Farrington, E. A. (2007). Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf*, 6, pp. 673-684.
 24. Iaccarino, L., Pegoraro, E., Bello, L., Bettio, S., Borella, E., Nalotto, L. (2015). *Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation*. *Auto Immun Highlights*, 5 (3),pp. 87-94.
 25. Ilić, K. & Kuntić, V. (2007). Uloga biomarkera i surogatnih parametara u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima lekova. *Vojno sanitetski pregled*, 64 (8),pp. 561-567.
 26. Istvan, E. S. & Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism or statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292, pp. 1160-1164.
 27. Kubatka, P., Kruzliak, P., Rotrekl, V., Jelinkova, S. & Mladosevicova, B. (2014). Statins in oncological research: from experimental studies to clinical practice. *Critical Review of Oncology and Hematology*, 92, pp. 296-311.
 28. Kurelec, B. (1993). Zablude intuitivne procjene ekološkog rizika. *Encyclopedia Module4* (1),pp. 62-67.
 29. Lam, P. K. S. (2009). *Use of biomarkers in environmental monitoring*. *Ocean & Coastal Management*, 52, pp. 348-354

30. Martin, P. D., Warnick, M. J. & Dane, A. L. (2003). Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther* 25, pp. 2822-2835.
31. McCarthy, J. F. & Shugart, L. R. (1990). *Biomarkers of environmental contamination*. Chelsea: Lewis Publishers.
32. McKenney, J. M., Davidson, M. H., Jacobson, T. A. & Guyton, J. R. (2006). Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Annual Journal of Cardiology*, 97 (8A) : 89C–94C.
33. Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380, pp. 581–590.
34. Mora, S., Wenger, N. K., Demicco, D. A., Breazna, A., Boekholdt, S. M., Arsenault, B. J. (2012). Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation*, 125, pp. 1979–1987.
35. Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P., Brown, B. G., Ganz, P. & Vogel, R. A. (2004). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (9), pp. 1071-1080.
36. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S (2008) The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology* 245: 194-205.
37. Pincus MR, Tierno PM, Fenelus M, Bowne WB, Bluth MH (2011) Evaluation of liver function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: Chap 21.
38. Patni, N., Ahmad, Z. & Wilson, D. P. (2016). Genetics and dyslipidemia. (online) *Endotext*, достапно на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395584/#_NBK395584_pubdet_ (посетено на: 20. 03. 2019)
39. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z. & Verschuren, M. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).
40. Poljsak, B., Šuput, D. & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2), 1.
41. Radonjic, A. (2015). *Znacajnost odredzivanja aminokiselina u dijagnostici i pracenju poremećaja ciklusa ureje*. Zagreb, str. 4.

42. Рушковска, Т. (2019): Клиничка Биохемија – Скрипта, Штип Скопје, 2019 година.
43. Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R. & Wiklund, O. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32, pp. 1769-1818.
44. Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R. & Wiklund, O. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32 (14), pp. 1769-1818..
45. Robinson, J. G., Wang, S. & Jacobson, T. A. (2012). Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Annual Journal of Cardiology*, 110, pp. 1468–1476.
46. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M. & Andreotti, F. (2015). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37, pp. 267-315.
47. Schirris, J. J. T., Renkema, G. H., Ritschel, T., Voermans, C. N., Bilos, A., van Engelen, G. M. B., Brandt, U., Koopman, J. H. W., Beyrath, D. J., Rodenburg, J. R., Willems, H. G. M. P. & Smeitink, A. M. J. (2015). Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Clinical and Translational Report*, 22 (3), pp. 399-407.
48. Schlattner, U., Tokarska-Schlattner, M. & Wallimann, T. (2006). Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta*, 1762 (2), pp. 164-180.
49. Schlattner, U., Tokarska-Schlattner, M. & Wallimann, T. (2006). Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochemistry Biophysics Actuary*. 1762 (2), pp. 164-180.
50. Sever, P. S., Dahle, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G. & Caulfield, M. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361, pp. 1149-1158.
51. Sniderman, A., Thanassoulis, G., Couture, P., Williams, K., Alam, A. & Furberg, C. D. (2012). Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the

- evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *Journal of Clinical Lipidol*, 6, pp. 303–309.
52. Spuler, S., Stroux, A., Kuschel, F., Kuhlmei, A. & Kendel, F. (2011). Delay in diagnosis of muscle disorders depends on the subspecialty of the initially consulted physician. *BMC Health Serv Res*, 11, p. 91.
53. Štraus, B. & Petlevski, R. (2006). Ugljikohidrati. Vo: Čvorišćec, (2006) Štrausova Medicinska biokemija. Zagreb.
54. Stroes, E. S., Thompson, P. D. & Corsini, A. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aetiology and management. *European Heart Journal*, 36 (17), pp. 1012–1022.
55. Third Report of the Expert Panel on Detection (2001). Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Institutes of Health. *National Heart, Lung, and Blood Institute*.
56. Torpy, J., Burke, A. & Glass, R. (2009) Coronary Heart Disease Risk Factors. *JAMA*, 302, 2388.
57. Voet D, Voet JG (2004) Biochemistry, Biomolecules, mechanisms of enzyme action and metabolism. Electron transport and oxidative phosphorylation; 3rd edition; John Wiley and Sons, Inc. United States of America pp 742-797.
58. Voit EO (2000) Computational analysis of biochemical systems: a practical guide for biochemists and molecular biologists. Cambridge University Press.
59. Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M. & Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 40 (5), pp. 1271-1296.
60. Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M. & Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 40 (5), pp. 1271-1296.
61. Wallimann, T., Wyss, M., Brdiczka, D., Nicolay, K. & Eppenberger, H. M. (1992). Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochemistry Journal*, 281, pp. 21-40.
62. Wallimann, T., Wyss, M., Brdiczka, D., Nicolay, K. & Eppenberger, H. M. (1992). Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochemistry Journal*. 281, pp. 21-40.
63. White, C. M. (2000). A pharmacokinetic comparison of HMG CoA reductase inhibitors. *Connecticut Medicine*, 64, pp. 533-535.